

03 DEC 2004
PCT/JP03/06959

日本国特許庁 02.06.03
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application: 2002年 6月 11日

RECD 18 JUL 2003
WIPO PCT

出願番号
Application Number: 特願2002-170453

[ST.10/C]: [JP 2002-170453]

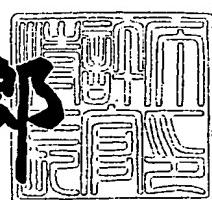
出願人
Applicant(s): 鐘淵化学工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3053016

特2002-170453

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4796

【提出日】 平成14年 6月11日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C225/16

C07C211/27

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町1-8 鐘淵化学工業株式会社
高砂工業所内

【氏名】 西山 章

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町1-8 鐘淵化学工業株式会社
高砂工業所内

【氏名】 岸本 成己

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町1-8 鐘淵化学工業株式会社
高砂工業所内

【氏名】 長嶋 伸夫

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005027

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

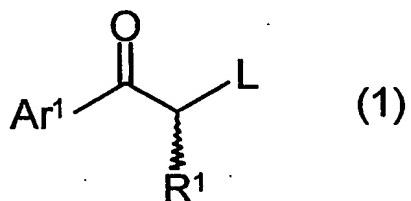
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性 β -アミノアルコールの製造法

【特許請求の範囲】

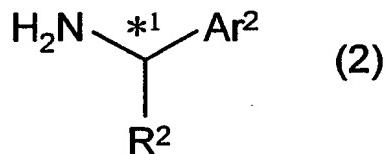
【請求項1】 下記式(1)；

【化1】



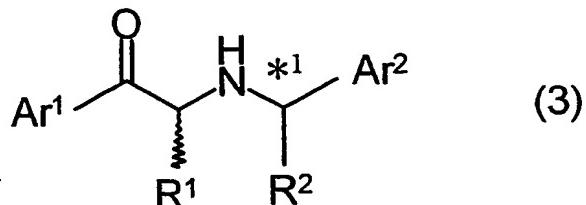
(式中、Ar¹は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、R¹は炭素数1～12のアルキル基又は炭素数7～12のアラルキル基を表し、Lは脱離基を表す。)で表される α -置換ケトンと下記式(2)；

【化2】



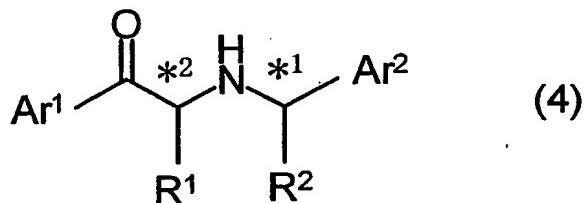
(式中、Ar²は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、R²は炭素数1～12のアルキル基を表し、*¹は不斉炭素を表す。)で表される光学活性アミンを反応させることにより、下記式(3)；

【化3】



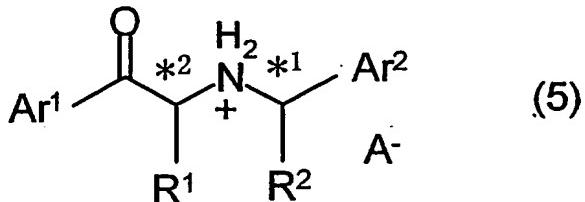
(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 $*^1$ は前記に同じ。) で表される光学活性 α -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を生成させ、必要に応じて酸との塩を形成させた後に、一方のジアステレオマーを分離することを特徴とする、下記式(4)；

【化4】



(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 $*^1$ は前記に同じ、 $*^2$ は不斉炭素を表す。) で表される光学活性 α -置換アミノケトン、又は下記式(5)；

【化5】



(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 $*^1$ 、 $*^2$ は前記に同じ、 A^- は対陰イオンを表す。) で表される光学活性 α -置換アミノケトン塩の製造法。

【請求項2】 Lがハロゲン原子である請求項1に記載の製造法。

【請求項3】 ハロゲン原子が塩素原子、又は臭素原子である請求項2に記載の製造法。

【請求項4】 A_r^2 がフェニル基、又はp-メトキシフェニル基であり、 R^2 がメチル基である請求項1～3のいずれかに記載の製造法。

【請求項5】 R^1 がメチル基、又はエチル基である請求項1～4のいずれかに記載の製造法。

【請求項6】 前記式(3)で表される光学活性 α -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を分離する工程において、晶出、クロマトグラフィー、又は蒸留のいずれかの方法を用いることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の製造法。

【請求項7】 前記式(3)で表される光学活性 α -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を分離する工程において、酸との塩を形成させ、溶媒中から一方のジアステレオマーの塩を優先的に晶出させることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の製造法。

【請求項8】 前記酸がスルホン酸である請求項7に記載の製造法。

【請求項9】 前記スルホン酸がメタンスルホン酸である請求項8に記載の製造法。

【請求項10】 前記溶媒がエステル系溶媒、エーテル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒、水から選択される少なくとも一種である請求項7～9のいずれかに記載の製造法。

【請求項11】 前記溶媒が酢酸エチル、アセトン、又はジメトキシエタンである請求項7～9のいずれかに記載の製造法。

【請求項12】 前記式(4)又は(5)において、 $*^2$ の絶対配置がSであり $*^1$ の絶対配置がRであるか、又は、 $*^2$ の絶対配置がRであり $*^1$ の絶対配置がSである請求項1～11のいずれかに記載の製造法。

【請求項13】 前記酸がハロゲン化水素である請求項7に記載の製造法。

【請求項14】 前記ハロゲン化水素が塩化水素、又は臭化水素である請求項1～3に記載の製造法。

【請求項15】 前記溶媒がアルコール系溶媒、又は水である請求項7、13、又は14に記載の製造法。

【請求項16】 前記溶媒がエタノール、又はエタノールと水の混合溶媒である

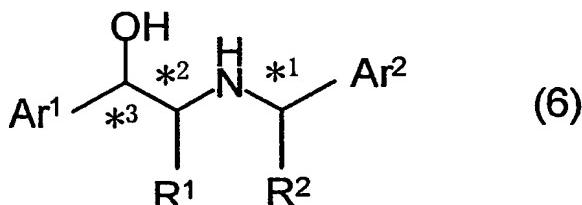
請求項 7、13、又は14に記載の製造法。

【請求項17】 前記式(4)又は(5)において、*²の絶対配置がRであり*¹の絶対配置がRであるか、又は、*²の絶対配置がSであり*¹の絶対配置がSである請求項13～16のいずれかに記載の製造法

【請求項18】 請求項1に記載の方法により製造された、前記式(4)で表される光学活性α-置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性α-置換アミノケトン塩を、立体選択的に還元することを特徴とする、下記式(6)

;

【化6】



(式中、Ar¹、Ar²、R¹、R²、*¹、*²は前記に同じ。*³は不齊炭素を表す。)で表される光学活性β-置換アミノアルコール又はその塩の製造法。

【請求項19】 メタノール、エタノール、又はエタノールと水の混合溶媒中で、ホウ素化合物を用いてアンチ選択的に還元することを特徴とする請求項18に記載の製造法。

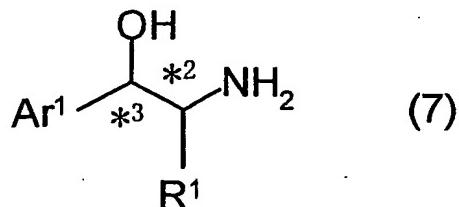
【請求項20】 前記ホウ素化合物が水素化ホウ素ナトリウムである請求項19に記載の製造法。

【請求項21】 前記式(6)において、*²の絶対配置がSであり*¹の絶対配置がRであり*³の絶対配置がRであるか、*²の絶対配置がRであり*¹の絶対配置がRであり*³の絶対配置がSであるか、*²の絶対配置がRであり*¹の絶対配置がSであり*³の絶対配置がSであるか、又は、*²の絶対配置がSであり*¹の絶対配置がSであり*³の絶対配置がRである請求項18～20のいずれかに記載の製造法。

【請求項22】 請求項18に記載の方法により製造された前記式(6)で表される光学活性β-置換アミノアルコール、又はその塩を加水素分解することを特

徴とする、下記式(7)；

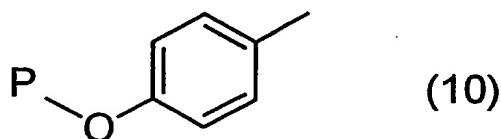
【化7】



(式中、Ar¹、R¹、*²、*³は前記に同じ。)で表される光学活性β-アミノアルコール、又はその塩の製造法。

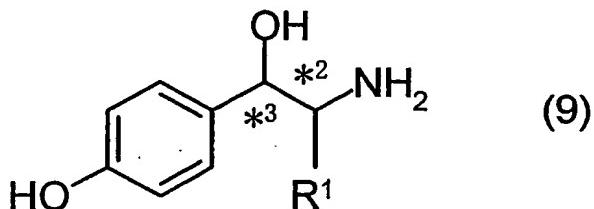
【請求項23】 前記式(6)におけるAr¹が下記式(10)；

【化8】



(式中、Pは水素原子又は水酸基の保護基を表す。)で表されるp-ヒドロキシフェニル基若しくは水酸基が保護されたp-ヒドロキシフェニル基であり、必要に応じて水酸基の保護基を脱保護した後に加水素分解することにより、下記式(9)；

【化9】



(式中、R¹、*²、*³は前記と同じ。)で表される光学活性β-アミノアルコール又はその塩を製造することを特徴とする請求項22に記載の製造法。

【請求項24】 Pがベンジル型保護基、アロイル型保護基、又はスルホニル型保護基である請求項23に記載の製造法。

【請求項25】 前記式(9)において、*²の絶対配置がSであり*³の絶対配置がRであるか、又は、*²の絶対配置がRであり*³の絶対配置がSである請求項22～24のいずれかに記載の製造法。

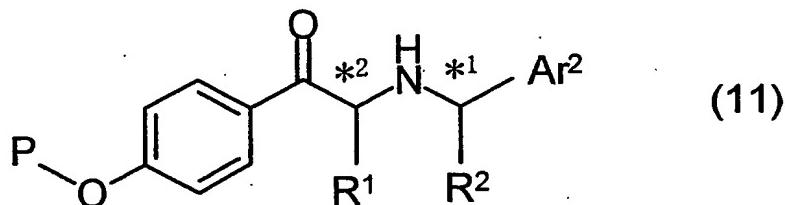
【請求項26】 前記式(4)で表される光学活性α-置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性α-置換アミノケトン塩を立体選択的に還元し、同時に加水素分解することを特徴とする前記式(7)で表される光学活性β-アミノアルコール、又はその塩の製造法。

【請求項27】 遷移金属触媒存在下に水素化することで、アンチ選択的に還元し、同時に加水素分解することを特徴とする請求項26に記載の製造法。

【請求項28】 前記遷移金属触媒が、パラジウム-炭素、又は水酸化パラジウム(I I)-炭素である請求項27に記載の製造法。

【請求項29】 下記式(11)；

【化10】



(式中、R¹、R²、Ar²、*¹、*²、Pは前記に同じ。)で表される光学活性α-置換アミノケトン又はその塩を、水酸基の保護基を脱保護した後に、立体選択的な還元と同時に加水素分解することにより、前記式(9)で表される光学活性β-アミノアルコール又はその塩を製造する、請求項26～28のいずれかに記載の製造法。

【請求項30】 Pがベンジル型保護基、アロイル型保護基、又はスルホニル型保護基である請求項29に記載の製造法。

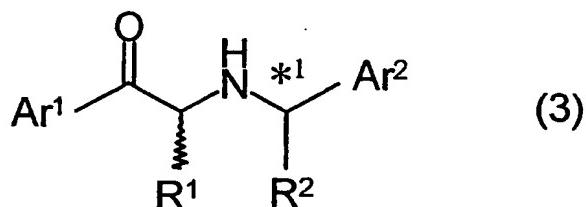
【請求項31】 前記式(9)において、*²の絶対配置がSであり*³の絶対配置がRであるか、又は、*²の絶対配置がRであり*³の絶対配置がSである請求項26～30のいずれかに記載の製造法。

【請求項32】 請求項1に記載の方法により製造された、前記式(4)で表さ

れる光学活性 α -置換アミノケトン又は前記式(5)で表される光学活性 α -置換アミノケトン塩を出発原料に用いることを特徴とする、請求項26~31のいずれかに記載の製造法。

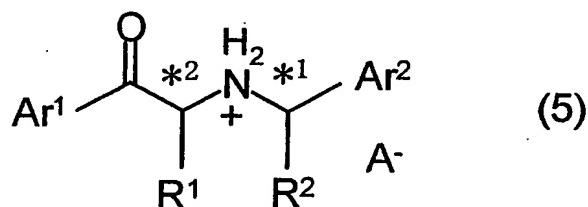
【請求項33】 下記式(3)；

【化11】



(式中、Ar¹は置換基を有しても良い炭素数6~15のアリール基を表し、R¹は炭素数1~12のアルキル基又は炭素数7~12のアラルキル基を表し、Ar²は置換基を有しても良い炭素数6~15のアリール基を表し、R²は炭素数1~12のアルキル基を表し、*¹は不斉炭素を表す。)で表される光学活性 α -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物と酸から塩を形成させ、溶媒中から一方のジアステレオマーの塩を優先的に晶出させることを特徴とする、下記式(5)；

【化12】



(式中、Ar¹、Ar²、R¹、R²、*¹は前記に同じ。A⁻は対陰イオンを表す。*²は不斉炭素を表す。)で表される光学活性 α -置換アミノケトン塩の単離精製法。

【請求項34】 前記酸がスルホン酸である請求項33に記載の単離精製法。

【請求項35】 前記スルホン酸がメタンスルホン酸である請求項34に記載の単離精製法。

【請求項36】 前記溶媒がエステル系溶媒、エーテル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒、水から選択される少なくとも一種である請求項34～35のいずれかに記載の単離精製法。

【請求項37】 前記溶媒が酢酸エチル、アセトン、又はジメトキシエタンである請求項34～35のいずれかに記載の単離精製法。

【請求項38】 前記式(5)において、*²の絶対配置がSであり*¹の絶対配置がRであるか、又は、*²の絶対配置がRであり*¹の絶対配置がSである請求項34～37のいずれかに記載の単離精製法。

【請求項39】 前記酸がハロゲン化水素である請求項33に記載の単離精製法

【請求項40】 前記ハロゲン化水素が塩化水素、又は臭化水素である請求項39に記載の単離精製法。

【請求項41】 前記溶媒がアルコール系溶媒、又は水である請求項39、又は40に記載の単離精製法。

【請求項42】 前記溶媒がエタノール、又はエタノールと水の混合溶媒である請求項39、又は40に記載の単離精製法。

【請求項43】 前記式(5)において、*²の絶対配置がRであり*¹の絶対配置がRであるか、又は、*²の絶対配置がSであり*¹の絶対配置がSである請求項39～42のいずれかに記載の単離精製法。

【請求項44】 Ar²がフェニル基、又はp-メトキシフェニル基であり、R²がメチル基である請求項33～43のいずれかに記載の単離精製法。

【請求項45】 R¹がメチル基、又はエチル基である請求項33～44のいずれかに記載の単離精製法。

【請求項46】 Ar¹がフェニル基、p-ヒドロキシフェニル基、p-ベンジロキシフェニル基、p-ベンゾイルオキシフェニル基、又はp-メタンスルホニルオキシフェニル基である請求項33～45のいずれかに記載の単離精製法。

【請求項47】 前記式(4)におけるR¹が炭素数1～4のアルキル基又は炭素数7～12のアラルキル基である光学活性α-置換アミノケトン、又は、前記

式(5)におけるR¹が炭素数1~4のアルキル基又は炭素数7~12のアラルキル基である光学活性α-置換アミノケトン塩。

【請求項48】 前記式(4)又は(5)において、Ar²がフェニル基又はp-メトキシフェニル基であり、R²がメチル基である請求項47に記載の光学活性α-置換アミノケトン、又は光学活性α-置換アミノケトン塩。

【請求項49】 前記式(4)又は(5)において、R¹がメチル基又はエチル基である請求項47又は48に記載の光学活性α-置換アミノケトン、又は光学活性α-置換アミノケトン塩。

【請求項50】 前記式(4)又は(5)において、Ar¹がフェニル基、p-ヒドロキシフェニル基、p-ベンジロキシフェニル基、p-ベンゾイルオキシフェニル基、又はp-メタンスルホニルオキシフェニル基である請求項47~49のいずれかに記載の光学活性α-置換アミノケトン、又は光学活性α-置換アミノケトン塩。

【請求項51】 前記式(4)又は(5)において、*²の絶対配置がSであり*¹の絶対配置がRであるか、又は、*²の絶対配置がRであり*¹の絶対配置がSである請求項47~50のいずれかに記載の光学活性α-置換アミノケトン、又は光学活性α-置換アミノケトン塩。

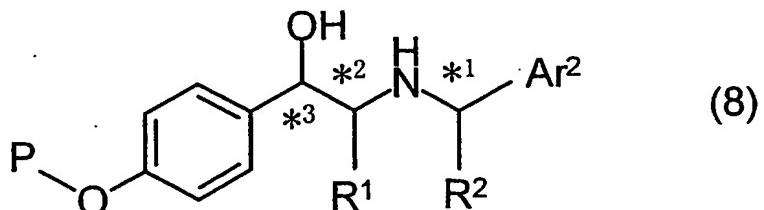
【請求項52】 前記式(5)におけるA-がメタンスルホン酸イオンである請求項47~51のいずれかに記載の光学活性α-置換アミノケトン塩。

【請求項53】 前記式(4)又は(5)において、*²の絶対配置がRであり*¹がRであるか、又は、*²の絶対配置がSであり*¹の絶対配置がSである請求項47~50のいずれかに記載の光学活性α-置換アミノケトン、又は光学活性α-置換アミノケトン塩。

【請求項54】 前記式(5)におけるA-が塩素イオン、又は臭素イオンである請求項47~50、又は53に記載の光学活性α-置換アミノケトン塩。

【請求項55】 下記式(8)；

【化13】



(式中、 R^1 は炭素数1～12のアルキル基又は炭素数7～12のアラルキル基を表し、 Ar^2 は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、 R^2 は炭素数1～12のアルキル基を表し、*¹、*²、*³は不斉炭素を表し、Pは水素原子又は水酸基の保護基を表す。)で表される光学活性 β -置換アミノアルコール、又はその塩。

【請求項56】 Ar^2 がフェニル基又はp-メトキシフェニル基であり、 R^2 がメチル基である請求項55に記載の光学活性 β -置換アミノアルコール、又はその塩。

【請求項57】 R^1 がメチル基又はエチル基である請求項55、又は56に記載の光学活性 β -置換アミノアルコール、又はその塩。

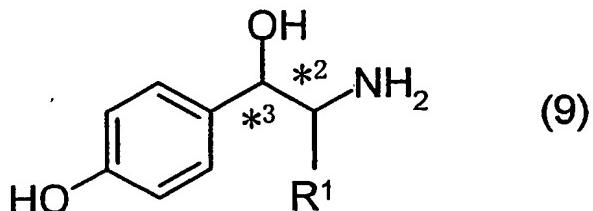
【請求項58】 Pがベンジル型保護基、アロイル型保護基、又はスルホニル型保護基である請求項55～57のいずれかに記載の光学活性 β -置換アミノアルコール、又はその塩。

【請求項59】 Pがベンジル基、ベンゾイル基、又はメタヌスルホニル基である請求項55～57のいずれかに記載の光学活性 β -置換アミノアルコール、又はその塩。

【請求項60】 前記式(8)において、*²の絶対配置がSであり*¹の絶対配置がRであり*³の絶対配置がRであるか、*²の絶対配置がRであり*¹の絶対配置がRであり*³の絶対配置がSであるか、*²の絶対配置がRであり*¹の絶対配置がSであり*³の絶対配置がSであるか、又は、*²の絶対配置がSであり*¹の絶対配置がSであり*³の絶対配置がRである請求項55～59のいずれかに記載の光学活性 β -置換アミノアルコール、又はその塩。

【請求項61】 下記式(9)；

【化14】



(式中、R¹は炭素数1～12のアルキル基又は7～12のアラルキル基を表し、*²、*³は不斉炭素を表す。)で表される光学活性β-アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩の単離精製法であって、不純物が混入している前記式(9)で表されるβ-アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩を、アルコール系溶媒を用いて晶析することにより、混入している不純物を母液に除去し、前記式(9)で表される光学活性アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩を結晶として取得することを特徴とする方法。

【請求項62】 R¹がメチル基又はエチル基である請求項61に記載の単離精製法。

【請求項63】 前記アルコール系溶媒が、メタノール、エタノール、又はイソプロパノールである請求項61又は62に記載の単離精製法。

【請求項64】 前記式(9)で表される化合物の収量、処理濃度、液性状、又は得られる結晶の物性のうち少なくとも1つを改善するために、さらに補助的な溶媒を用いて行うことを特徴とする、請求項61～63のいずれかに記載の単離精製法。

【請求項65】 前記補助的な溶媒が、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒、炭化水素系溶媒、又はニトリル系溶媒からなる群より選択される少なくとも一種である請求項64に記載の単離精製法。

【請求項66】 前記補助的な溶媒が酢酸エチル又は塩化メチレンである請求項64に記載の単離精製法。

【請求項67】 前記補助的な溶媒は、結晶化のための操作が終了した時点で、前記アルコール系溶媒との容量比(前記補助的な溶媒／前記アルコール系溶媒)が1以上となる量で用いることを特徴とする請求項64～66のいずれかに記載

の単離精製法。

【請求項68】 前記式(9)で表される化合物において、 $*^2$ の絶対配置がSであり $*^3$ の絶対配置がRであり、かつ除去される不純物がそのジアステレオマー $(*^2$ の絶対配置がSであり $*^3$ の絶対配置がSである)若しくはエナンチオマー $(*^2$ の絶対配置がRであり $*^3$ の絶対配置がSである)であるか、又は、前記式(9)で表される化合物において、 $*^2$ の絶対配置がRであり $*^3$ の絶対配置がSであり、かつ、除去される不純物がそのジアステレオマー $(*^2$ の絶対配置がRであり $*^3$ の絶対配置がRである)若しくはエナンチオマー $(*^2$ の絶対配置がSであり $*^3$ の絶対配置がRである)である請求項61~67のいずれかに記載の単離精製法。

【請求項69】 請求項23、又は29に記載の方法により製造された前記式(9)で表される光学活性 β -アミノアルコールを原料に用いることを特徴とする請求項61~68のいずれかに記載の単離精製法。

【請求項70】 前記非光学活性な酸が塩化水素、臭化水素、又はメタンスルホン酸である請求項61~69のいずれかに記載の単離精製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬中間体として有用な光学活性 β -アミノアルコール類である光学活性1-アリール-2-アミノ-1-エタノール誘導体、特に光学活性1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-エタノール誘導体の製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

従来、光学活性 β -アミノアルコール類を製造する方法としては以下の方法が知られている。

1) ケトンと亜硝酸アルキルから α -オキシムケトン類を製造し、遷移金属触媒を用いた不斉水素化により、 β -オキシムアルコール類を製造し、さらにオキシ

ム基を還元することで β -アミノアルコール類を製造する方法（特開平5-4948）。

【0003】

しかしながら、この方法では取り扱いが困難な爆発性の亜硝酸アルキルを使用し、さらに爆発性の α -オキシムケトン類を製造しているため、工業的に製造することが困難である。

【0004】

また、光学活性1-アリール-2-アミノ-1-エタノール誘導体の製造法としては、以下の方法が知られている。

2) ベンゼンとL-アラニンの酸塩化物を反応させてケトン誘導体とし、さらにカルボニル基を還元することにより、(1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノール((-)-ノルエフェドリン)を製造する方法（特開昭62-209047）。

3) L-アラニンからN, N-ジベンジルアラニナルを製造し、フェニルマグネシウム試薬と反応させた後、脱ベンジル化することにより、(1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノール((-)-ノルエフェドリン)を製造する方法（特開昭63-258838）。

【0005】

しかしながら、これらの方法は(1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノール((-)-ノルエフェドリン)の製造に限定された方法であり、特にベンゼン環上に置換基を有する光学活性1-アリール-2-アミノ-1-エタノール誘導体の合成への適用は困難である。

【0006】

また、光学活性1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-エタノール誘導体の製造法としては、以下の方法が知られている。

4) エリスロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール(p-ヒドロキシノルエフェドリン)のラセミ体と酒石酸との塩を形成させ、分離する方法 (J. Med. Chem., 1977, 20, 978.)

しかしながら、この方法は多段階を経て合成したラセミ体を分割しているため

、工業的に有利な方法とは言えず、さらに(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを得る場合には、高価なD-酒石酸が必要である。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

上記に鑑み、本発明の目的は、医薬中間体として有用な光学活性1-アリール-2-アミノ-1-エタノール誘導体、特に光学活性1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-エタノール誘導体を安価且つ入手容易な原料から簡便に製造できる方法を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

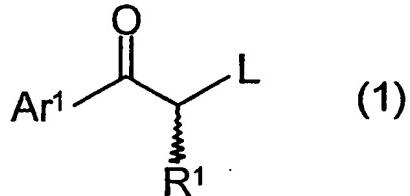
本発明者らは上記に鑑み、銳意検討を行った結果、安価且つ入手容易な原料から、光学活性1-アリール-2-アミノ-1-エタノール誘導体、特に光学活性1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-エタノール誘導体を簡便に製造できる方法を開発するに至った。

【0009】

即ち、本発明は、下記式(1)；

【0010】

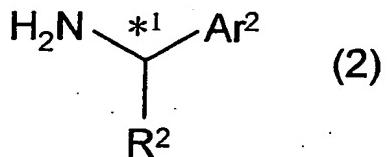
【化15】



(式中、Ar¹は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、R¹は炭素数1～12のアルキル基、又は炭素数7～12のアラルキル基を表し、Lは脱離基を表す。)で表されるα-置換ケトンと下記式(2)；

【0011】

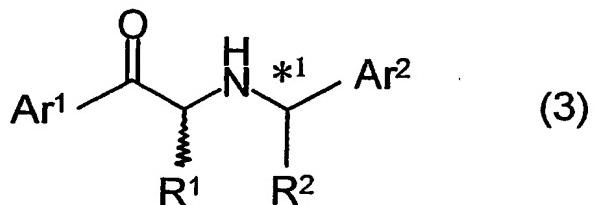
【化16】



(式中、 Ar^2 は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、 R^2 は炭素数1～12のアルキル基を表し、 *^1 は不斉炭素を表す。)で表される光学活性アミンを反応させることにより、下記式(3)；

【0012】

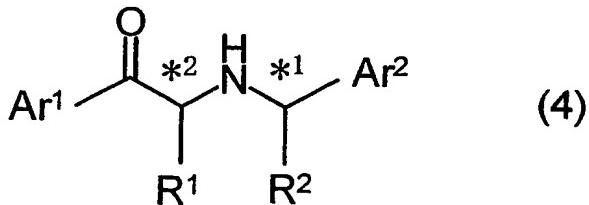
【化17】



(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 *^1 は前記に同じ。)で表される光学活性 α -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を生成させ、必要に応じて酸との塩を形成させた後に、一方のジアステレオマーを分離することを特徴とする、下記式(4)；

【0013】

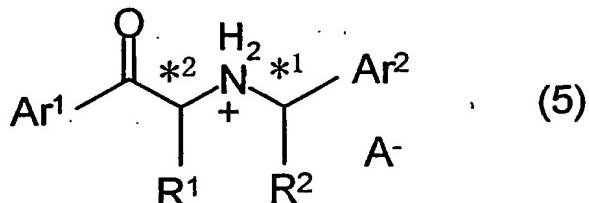
【化18】



(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 *^1 は前記に同じ、 *^2 は不斉炭素を表す。)で表される光学活性 α -置換アミノケトン、又は下記式(5)；

【0014】

【化19】



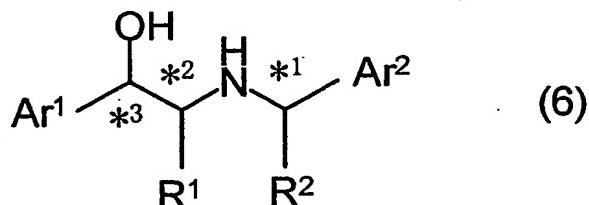
(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、*¹、*²は前記に同じ。 A^- は対陰イオンを表す。) で表される光学活性 α -置換アミノケトン塩の製造法である。

【0015】

また、本発明は前記式（4）で表される光学活性 α -置換アミノケトン、又は前記式（5）で表される光学活性 α -置換アミノケトン塩を立体選択的に還元することを特徴とする、下記式（6）；

【0016】

【化20】



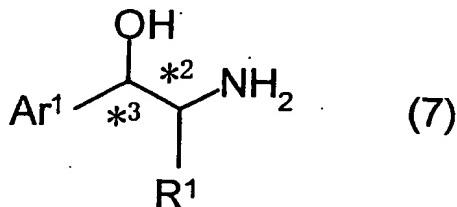
(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、*¹、*²は前記に同じ、*³は不斉炭素を表す。) で表される光学活性 β -置換アミノアルコール、又はその塩の製造法である。

【0017】

また本発明は、前記式（6）で表される光学活性 β -置換アミノアルコール、又はその塩を加水分解することを特徴とする、下記式（7）；

【0018】

【化21】



(式中、R¹、Ar¹、*²、*³は前記に同じ。)で表される光学活性β-アミノアルコール、又はその塩の製造法である。

【0019】

更に本発明は前記式(4)で表される光学活性α-置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性α-置換アミノケトン塩を立体選択的に還元し、同時に加水素分解することを特徴とする、前記式(7)で表される光学活性β-アミノアルコール、又はその塩の製造法である。

【0020】

また、本発明は、前記式(3)で表される光学活性α-置換アミノケトンのジアステレオマー混合物と酸から塩を形成させ、溶媒中から一方のジアステレオマーの塩を優先的に晶出させることを特徴とする、前記式(5)で表される光学活性α-置換アミノケトン塩の単離精製法である。

【0021】

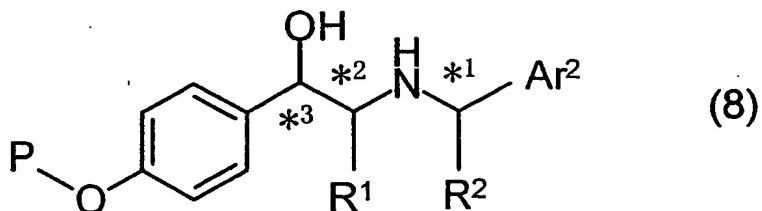
更に本発明は、前記式(4)におけるR¹が炭素数1～4のアルキル基、又は炭素数7～12のアラルキル基である光学活性α-置換アミノケトン、又は前記式(5)におけるR¹が炭素数1～4のアルキル基、又は炭素数7～12のアラルキル基である光学活性α-置換アミノケトン塩である。

【0022】

また、本発明は、下記式(8)；

【0023】

【化22】



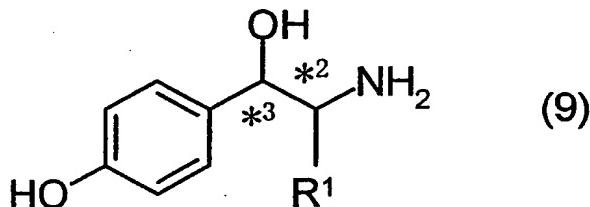
(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、*¹、*²、*³は前記と同じ、Pは水素原子又は水酸基の保護基を表す。)で表される光学活性 β -置換アミノアルコール、又はその塩である。

【0024】

更に、本発明は下記式(9)；

【0025】

【化23】



(式中、 R^1 は炭素数1～12のアルキル基又は7～12のアラルキル基を表し、*²、*³は不齊炭素を表す。)で表される光学活性 β -アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩の単離精製法であって、不純物が混入している前記式(9)で表される β -アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩を、アルコール系溶媒を用いて晶析することにより、混入している不純物を母液に除去し、前記式(9)で表される光学活性アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩を結晶として取得することを特徴とする方法でもある。

【0026】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明を詳述する。まず、本発明で使用される各化合物、並びに製造

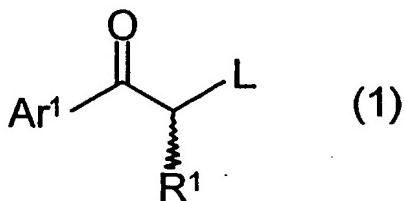
される各化合物について説明する。

【0027】

本発明で用いる α -置換ケトンは、下記式(1)；

【0028】

【化24】



で表される。ここで、 $A r^1$ は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表す。アリール基として、例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基が挙げられ、好ましくはフェニル基である。

【0029】

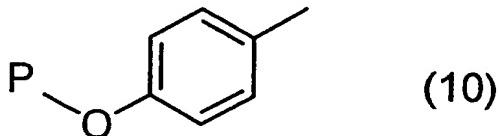
前記 $A r^1$ の置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数1～12のアルキルアミノ基、炭素数1～12のジアルキルアミノ基、アジド基、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、炭素数1～12のアシル基、炭素数7～12のアロイル基、ヒドロキシル基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基、炭素数6～12のアリールオキシ基、炭素数1～12のアシルオキシ基、炭素数7～12のアロイルオキシ基、炭素数3～12のシリルオキシ基、炭素数1～12のスルホニルオキシ基、又は炭素数1～12のアルキルチオ基等が挙げられ、好ましくはヒドロキシル基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基、炭素数1～12のアシルオキシ基、炭素数7～12のアロイルオキシ基、炭素数3～12のシリルオキシ基、又は炭素数1～12のスルホニルオキシ基であり、置換基の数は0～3個が挙げられる。

【0030】

$A r^1$ として好ましくは、フェニル基、又は下記式(10)；

【0031】

【化25】



(式中、Pは水素原子又は水酸基の保護基を表す。)で表されるp-ヒドロキシフェニル基若しくは水酸基が保護されたp-ヒドロキシフェニル基である。水酸基の保護基としては、例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第2版 (Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed.)、テオドラ・ダブリュ・グリーン (Theodora W. Green) 著、ジョン・ウイリー・アンド・サンズ (JOHN WILEY & SONS) 出版、1990年の143頁～174頁に記載された保護基が挙げられ、具体的には、メチル基、メトキシメチル基、ベンジロキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、フェニルチオメチル基、テトラヒドロピラニル基、p-ブロモフェナシル基、アリル基、イソプロピル基、シクロヘキシル基、tert-ブチル基等のエーテル型保護基；ベンジル基、2, 6-ジメチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、2, 6-ジクロロベンジル基、9-アントラニルメチル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、トリフェニルメチル基等のベンジル型保護基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のシリル型保護基；アセチル基、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基等のアシル型保護基；ベンゾイル基、p-メチルベンゾイル基、p-クロロベンゾイル基、o-クロロベンゾイル基、p-ニトロベンゾイル基等のアロイル型保護基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のカーボネート型保護基；ジメチルホスフィニル基等のホスフィネート型保護基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、クロロメタンスルホニル基、トリクロロメタンスルホニル基、ベンゼンス

ルホニル基、p-トルエンスルホニル基、o-ニトロベンゼンスルホニル基、m-ニトロベンゼンスルホニル基、p-ニトロベンゼンスルホニル基、o-クロロベンゼンスルホニル基、m-クロロベンゼンスルホニル基、p-クロロベンゼンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等のスルホニル型保護基が挙げられる。

【0032】

好ましくはベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、9-アントラニルメチル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、トリフェニルメチル基等のベンジル型保護基；ベンゾイル基、p-メチルベンゾイル基、p-クロロベンゾイル基、o-クロロベンゾイル基、p-ニトロベンゾイル基等のアロイル型保護基；メタンスルホニル基、エタノンスルホニル基、クロロメタンスルホニル基、トリクロロメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、o-ニトロベンゼンスルホニル基、m-ニトロベンゼンスルホニル基、p-ニトロベンゼンスルホニル基、o-クロロベンゼンスルホニル基、m-クロロベンゼンスルホニル基、p-クロロベンゼンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等のスルホニル型保護基が挙げられ、更に好ましくはベンジル基、ベンゾイル基、又はメタンスルホニル基である。

【0033】

$A r^1$ として更に好ましくは、フェニル基、p-ヒドロキシフェニル基、p-ベンジロキシフェニル基、p-ベンゾイルオキシフェニル基、又はp-メタンスルホニルオキシフェニル基である。

【0034】

また、 R^1 は炭素数1～12のアルキル基、又は炭素数7～12のアラルキル基を表す。アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ヘキシル基等が挙げられ、アラルキル基としては、例えばベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。 R^1 として、好ましくはメチル基、又はエチル基である。

【0035】

また、Lは脱離基を表し、脱離基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、o-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、o-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、m-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基が挙げられる。好ましくはハロゲン原子であり、更に好ましくは塩素原子、又は臭素原子である。

【0036】

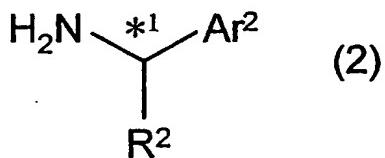
前記 α -置換ケトン(1)は、例えば前駆体となるケトンが入手できる場合は、塩素ガス、塩化スルフリル、又は液体臭素等のハロゲン化剤でハロゲン化するか、又は前駆体として α -ヒドロキシケトンが入手できる場合は、塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、又は無水トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホニル化剤でスルホニル化することにより、簡便に製造することが出来る。

【0037】

また、本発明で使用される光学活性アミンは、下記式(2)；

【0038】

【化26】



で表される。ここで、Ar²は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表す。アリール基として例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基が

挙げられ、好ましくはフェニル基である。

【0039】

前記Ar²の置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数1～12のアルキルアミノ基、炭素数1～12のジアルキルアミノ基、アジド基、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、炭素数1～12のアシル基、炭素数7～12のアロイル基、ヒドロキシル基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基、炭素数6～12のアリールオキシ基、炭素数1～12のアシルオキシ基、炭素数7～12のアロイロキシ基、炭素数3～12のシリルオキシ基、炭素数1～12のスルホニルオキシ基、又は炭素数1～12のアルキルチオ基等が挙げられ、好ましくは炭素数1～12のアルキルオキシ基であり、置換基の数は0～3個が挙げられる。

【0040】

Ar²として好ましくは、フェニル基、又はp-メトキシフェニル基である。

【0041】

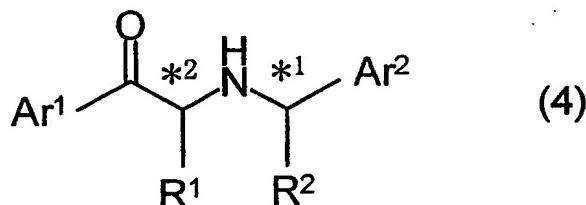
また、R²は炭素数1～12のアルキル基を表す。アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ヘキシル基等が挙げられ、好ましくはメチル基である。また、*¹は不斉炭素を表す。

【0042】

本発明で製造される光学活性α-置換アミノケトンは、下記式(4)；

【0043】

【化27】



で表され、式中のAr¹、Ar²、R¹、R²、*¹は前記と同じであり、*²は不斉

炭素を表す。

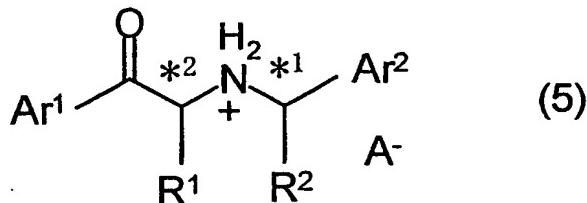
【0044】

また、本発明で製造される光学活性 α -置換アミノケトン塩は、下記式(5)

;

【0045】

【化28】



で表され、ここで $A\text{r}^1$ 、 $A\text{r}^2$ 、 R^1 、 R^2 、 $*^1$ 、 $*^2$ は前記と同じである。式中の A^- はプロトン酸の対陰イオンを表し、例えば、メタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、p-トルエンスルホン酸イオン、トリフルオロメタンスルホン酸イオン、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、過塩素酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、蟻酸イオン、酢酸イオン、安息香酸イオン、プロピオン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、L-酒石酸イオン、D-酒石酸イオン、メゾー酒石酸イオン、L-マンデル酸イオン、D-マンデル酸イオン等が挙げられ、好ましくはメタンスルホン酸イオン、塩素イオン、又は臭素イオンである。

【0046】

特に、前記式(4)、又は前記式(5)における R^1 が炭素数1~4のアルキル基、又は炭素数7~12のアラルキル基である光学活性化合物はいずれも文献未記載の新規化合物である。なお、前記式(4)又は(5)で表される化合物は不斉炭素を2個有しているため、各々4個の光学異性体が存在するが、これら全ての光学異性体が本発明の範囲に含まれる。

【0047】

好ましい異性体としては、前記式(5)における A^- がメタンスルホン酸イオンである場合、 $*^2$ の絶対配置がSで $*^1$ の絶対配置がRであるか、又は、 $*^2$ の

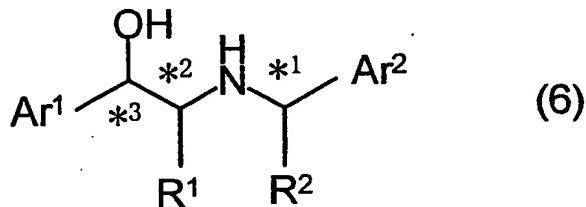
絶対配置がRで^{*1}の絶対配置がSである。また、前記式(5)におけるA⁻が塩素イオン、又は臭素イオンである場合は、^{*2}の絶対配置がRで^{*1}の絶対配置がRであるか、又は、^{*2}の絶対配置がSで^{*1}の絶対配置がSである。

【0048】

本発明で製造される光学活性β-置換アミノアルコールは、下記式(6)；

【0049】

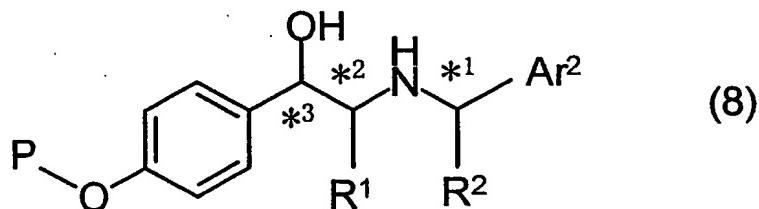
【化29】



で表され、式中のAr¹、Ar²、R¹、R²、*¹、*²は前記と同じであり、*³は不斉炭素を表す。特に、前記式(6)において、Ar¹がp-ヒドロキシフェニル基若しくは水酸基が保護されたp-ヒドロキシフェニル基である化合物、即ち、下記式(8)；

【0050】

【化30】



(式中、Pは水素原子又は水酸基の保護基を表す。)で表される光学活性化合物は文献未記載の新規化合物である。

【0051】

上記化合物(8)は不斉炭素を3個有しているため、各々8個の光学異性体が存在するが、これら全ての光学異性体が本発明の範囲に含まれる。好ましい異性体としては、^{*2}の絶対配置がSであり^{*1}の絶対配置がRであり^{*3}の絶対配置

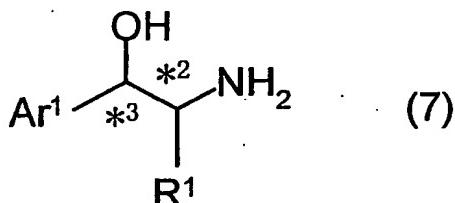
がRであるか、*²の絶対配置がRであり*¹の絶対配置がRであり*³の絶対配置がSであるか、*²の絶対配置がRであり*¹の絶対配置がSであり*³の絶対配置がSであるか、又は、*²の絶対配置がSであり*¹の絶対配置がSであり*³の絶対配置がRである。

【0052】

本発明で製造される光学活性β-アミノアルコールは、下記式(7)；

【0053】

【化31】



で表され、式中のR¹、Ar¹、*²、*³は前記と同じである。Ar¹として好ましくはフェニル基、又はp-ヒドロキシフェニル基であり、更に好ましくはp-ヒドロキシフェニル基である。

【0054】

前記式(7)で表される光学活性化合物は、不斉炭素を2個有しているため、各々4個の光学異性体が存在するが、これら全ての各光学異性体が本発明の範囲に含まれる。好ましい異性体としては、*²の絶対配置がSであり*³の絶対配置がRであるか、又は、*²の絶対配置がRであり*³の絶対配置がSである。

【0055】

次に、本発明における各製造法について説明する。

【0056】

本発明では、まず、前記式(1)で表されるα-置換ケトンと前記式(2)で表される光学活性アミンを反応させることにより、前記式(3)で表される光学活性α-置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を生成させる。

【0057】

前記α-置換ケトン(1)と前記光学活性アミン(2)の反応は、塩基を共存

させることにより進行する。光学活性アミン（2）は塩基を兼ねて過剰に使用することにより、反応を進行させることも出来るが、安価な塩基を共存させて反応させるのが好ましい。前記光学活性アミンの使用量としては、前記 α -置換ケトンに対し、好ましくは0.8～5倍モル量であり、更に好ましくは1～1.5倍モル量である。

【0058】

前記塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等の3級アミン類が挙げられる。好ましくは、トリエチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等の3級アミン類であり、更に好ましくはトリエチルアミン、又はピリジンである。前記塩基の使用量としては、前記化合物（1）に対し、好ましくは0.8～10倍モル量であり、更に好ましくは1～3倍モル量である。

【0059】

本反応の反応温度としては、好ましくは-20～100℃、更に好ましくは10～60℃である。

【0060】

本反応に使用できる溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶剤；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエтан等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸tert-ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；アセ

トニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ヘキサメチルリン酸トリアミド系等のリン酸アミド溶媒が挙げられる。前記溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を混合して用いてもよく、その場合、混合比は特に制限されない。

【0061】

好ましくは、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等であり、更に好ましくはアセトニトリルである。前記溶媒の使用量としては、前記化合物(1)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは5～20倍重量である。

【0062】

本反応の後処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、又は水酸化ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、前記式(3)で表される光学活性 α -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物が得られる。

【0063】

なお、通常、前記光学活性アミン(2)として光学純品を使用するので、前記化合物(3)は、一般に2種のジアステレオマー混合物として得られる。

【0064】

次に、前記式(3)で表される光学活性 α -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物から、一方のジアステレオマーを優先して分離する工程について説明する。

【0065】

本工程では、ジアステレオマーの物性の違いを利用した一般的な分離方法を用いることが出来、例えばカラムクロマトグラフィー、遠心クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等のクロマトグラフィー、分別蒸留、又は適当な溶媒中から一方のジアステレオマーを優先的に晶出させ

ることにより、目的とする分離を行うことが出来る。

【0066】

また、前記式(3)で表される化合物と酸との塩を形成させ、溶媒中から一方のジアステレオマーの塩を優先的に晶出させることにより、特定の立体配置を有する前記式(5)で表される光学活性 α -置換アミノケトン塩を単離精製することも出来る。なお、一回の分離操作での分離効率が不充分な場合は、該操作を繰り返すことにより、单一なジアステレオマーとして分離することが可能である。

【0067】

前記酸としては、例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸；弗化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素；硫酸、過塩素酸、硝酸、リン酸等の無機酸；蟻酸、酢酸、安息香酸、プロピオン酸、シウ酸、クエン酸、L-酒石酸、D-酒石酸、メゾー酒石酸、L-マンデル酸、D-マンデル酸等のカルボン酸等が挙げられ、好ましくはメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸、又は弗化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素であり、更に好ましくはメタンスルホン酸、塩化水素、又は臭化水素である。なお、ハロゲン化水素はガス、又は水溶液である弗化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸のいずれを使用しても良い。

【0068】

前記酸の使用量としては、前記化合物(4)に対し、好ましくは0.5~2倍モル量であり、更に好ましくは0.8~1.2倍モル量である。

【0069】

前記溶媒としては、温結晶からの溶媒の乾燥や溶剤の回収再利用(蒸留回収)等の点を考慮すると、比較的沸点の低い溶媒が好ましく、このような溶媒としては、一般には1気圧以下で沸点が約100°C以下のものが挙げられる。前記溶媒としては特に限定されないが、用いる酸の種類に応じて好適に選択される。

【0070】

例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、

トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸、特にメタンスルホン酸を用いる場合、前記溶媒として例えば、蟻酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル、プロピオニ酸メチル、プロピオニ酸エチル、 γ -ブチロラクトン等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジn-ブチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、メチルシクロヘキシルエーテル、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；ペンタン、石油エーテル、ネオペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、シクロヘプタン、オクタン、イソオクタン、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン等の炭化水素系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；水等が挙げられる。更に好ましくは、溶剤コストや取り扱い性の総合的観点から、酢酸エチル、アセトン、又はジメトキシエタンが挙げられる。これら溶媒は単独で用いてもよく、2種以上混合して用いてもよく、その場合、混合比は特に制限されない。

【0071】

前記スルホン酸と前記溶媒を組み合わせることで、優先的に晶出させることが出来る前記化合物(5)の立体配置は、 $*$ ²がSであり $*$ ¹がRであるか、又は、 $*$ ²がRであり $*$ ¹がSである。

【0072】

また、前記酸として弗化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、特に塩化水素、又は臭化水素を用いる場合、前記溶媒として好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒、又は水等が挙げられる。これら溶媒は単独で用いても、2種以上を混合してもよく、アルコール系溶媒どうしを混合する場合は、

その混合比に制限はないが、アルコール系溶媒と水を混合する場合は、その混合比（水の重量／アルコール系溶媒の重量）が1以下になることが好ましい。更に好ましくは、エタノール、又はエタノールと水の混合溶媒が用いられる。

【0073】

前記ハロゲン化水素と前記溶媒を組み合わせることで、優先的に晶出させることが出来る前記化合物（5）の立体配置は、*²がRであり*¹がRであるか、又は、*²がSであり*¹がSである。

【0074】

前記溶媒の使用量は、前記化合物（5）の結晶化のための操作終了時において、取得物の流動性が維持できる量であるのが好ましく、例えば前記化合物（5）に対し、好ましくは約50倍重量以下であり、更に好ましくは約1～30倍重量である。

【0075】

本工程において、前記化合物（5）の結晶化の際には、冷却晶析、濃縮晶析等の晶析方法、又は、これらの晶析方法を組み合わせて用いることが出来る。なお、前記濃縮晶析は、前記溶媒以外の他の溶媒からなる溶液を前記溶媒からなる溶液に置換していく晶析法であってもよい。好ましくは、前記化合物（4）の前記溶媒からなる溶液に、前記酸を添加して行うとよい。また、結晶化に際しては、種晶を添加してもよい。

【0076】

本工程の精製、単離方法は、室温付近で実施することができるが、必要に応じて、加温又は冷却をすることができ、例えば、約60℃以下、通常は-30℃～50℃で行う。

【0077】

このようにして得られた前記化合物（5）は固液分離を行い、取得結晶中に母液が残存して品質を低下させる場合には、必要に応じて、更に取得結晶を洗浄し、乾燥することができる。前記固液分離の方法としては特に限定されず、例えば、加圧濾過、減圧濾過、遠心分離等の方法が挙げられる。上記乾燥の方法としては、例えば、熱分解や溶融を避けて約60℃以下で、減圧乾燥（真空乾燥）する

のが好ましい。

【0078】

また、このようにして得られた前記化合物(5)は、水酸化ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、又は炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液で処理するなどの簡単な方法により、前記式(4)で表される光学活性 α -置換アミノケトンに変換することができる。

【0079】

次に、前記式(4)で表される光学活性 α -置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性 α -置換アミノケトン塩を立体選択的に還元することにより、前記式(6)で表される光学活性 β -置換アミノアルコールを製造する工程について説明する。

【0080】

本工程の還元剤としては、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム、水素化シアノホウ素テトラブチルアンモニウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化トリsec-ブチルホウ素リチウム、水素化トリイソアミルホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素ナトリウム、水素化トリsec-ブチルホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-モルホリン錯体、ボラン-トリフェニルホスфин錯体、カテコールボラン、9-ボラビシクロ[3,3,1]ノナン等のホウ素化合物；水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリtert-ブトキシリアルミニリチウム等のアルミニウム化合物等のヒドリド還元剤が挙げられ、より好ましくは、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウムであり、更に好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。

【0081】

また、本発明の還元剤としては、アルミニウムトリイソプロポキシド、又はトリメチルアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、トリイソブチルアル

ミニウム等のアルミニウム化合物とイソプロパノールから調製されるアルミニウムイソプロポキシド化合物等の水素移動型還元剤を用いることも出来る。

【0082】

前記還元剤の使用量としては、前記化合物(4)又は(5)に対し、好ましくは0.25～5倍モル量、更に好ましくは0.5～2倍モル量である。

【0083】

本反応の反応温度としては、好ましくは-50～70℃、更に好ましくは-10～40℃である。

【0084】

本反応に使用できる溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶剤；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸tert-ブチル等のエステル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ヘキサメチルリン酸トリアミド等のリン酸アミド系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；水等が挙げられる。好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；水等である。前記溶媒は単独で用いても、2種以上を混合してもよく、その場合、混合比に特に制限はない。更に好ましくはエタノール、又はエタノールと水の混合溶媒である。

【0085】

前記溶媒の使用量としては、前記化合物(5)に対し、好ましくは約50倍重量以下であり、更に好ましくは約1～30倍重量である。

【0086】

本反応における立体選択性は、好ましくはアンチ選択性である。即ち、前記光学活性 β -置換アミノアルコール(6)における立体配置として、 $*^2$ がSで $*^3$

がRであるか、又は、 $*^2$ がRで $*^3$ がSであるのが好ましい。更に好ましくは、 $*^2$ がSであり $*^1$ がRであり $*^3$ がRであるか、又は、 $*^2$ がRであり $*^1$ がRであり $*^3$ がSであるか、 $*^2$ がRであり $*^1$ がSであり $*^3$ がSであるか、又は、 $*^2$ がSであり $*^1$ がSであり $*^3$ がRである。

【0087】

本反応の後処理としては、反応液から生成物を取得するため的一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、又は水酸化ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液、又は塩酸水溶液、硫酸水溶液、酢酸水溶液等の酸水溶液を加え、中和後に、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。さらに目的物は、カラムクロマトグラフィー、分別蒸留、晶析等の操作により精製を行うか、酸との塩を形成させ、適当な溶媒中から晶析を行うことにより精製を行い、純度を高めることが出来る。

【0088】

次に、前記式(6)で表される光学活性 β -置換アミノアルコール、又はその塩を加水素分解することにより、前記一般式(7)で表される β -アミノアルコール、又はその塩を製造する工程について説明する。

【0089】

加水素分解反応は、遷移金属触媒存在下に水素を用いて行うか、又は遷移金属触媒存在下にイソプロパノール、sec-ブタノール、蟻酸、蟻酸アンモニウム、蟻酸トリエチルアンモニウム等を用いて、水素移動型反応により行うことが出来る。

【0090】

前記遷移金属触媒は、例えば白金、ロジウム、パラジウム、ニッケル、ルテニウム、イリジウム、又はレニウムであり、より具体的には白金、ロジウム、パラジウム、ニッケル、ルテニウム、イリジウム、又はレニウム等の金属、合金、若しくはその塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酸化物、硫

化物、硼化物、水酸化物、シアン化物、アセチルアセトネート、酢酸塩、又はトリフルオロ酢酸塩等が挙げられ、具体的には、白金属、白金黒、白金(II)アセチルアセトネート、白金(II)ビス(ベンゾニトリル)ジクロリド、臭化白金(II)、臭化白金(IV)、塩化白金(II)、塩化白金(IV)、白金(II)シアニド、ヨウ化白金(II)、白金イリジウム合金、酸化(IV)白金、酸化(IV)白金水和物、白金ロジウム合金、白金パラジウム合金、硫化白金(IV)、ロジウム金属、ロジウム黒、酢酸ロジウム(II)、ロジウム(II)アセチルアセトネート、臭化ロジウム(II)水和物、塩化ロジウム(II)、塩化ロジウム(III)水和物、ヘキサフルオロブタン酸ロジウム(II)、ヘキサン酸ロジウム(II)、ヨウ化ロジウム(III)水和物、硝酸ロジウム(III)、酸化ロジウム(III)、酸化ロジウム(III)水和物、リン酸ロジウム(III)、硫酸ロジウム(III)、トリフルオロ酢酸ロジウム(II)、パラジウム金属、パラジウム黒、酢酸パラジウム(II)、パラジウム(II)アセチルアセトネート、パラジウム(II)ビス(ベンゾニトリル)ジクロリド、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、パラジウム(II)シアニド、水酸化パラジウム(II)、ヨウ化パラジウム(II)、硝酸パラジウム(II)、硝酸パラジウム(II)水和物、酸化パラジウム(II)、酸化パラジウム(II)水和物、プロピオン酸パラジウム(II)、硫酸パラジウム(II)、硫化パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、ニッケル金属、ラネーニッケル、硼化ニッケル、酸化ニッケル(II)、ルテニウム金属、ルテニウム黒、ルテニウム(III)アセチルアセトネート、臭化ルテニウム(III)、臭化ルテニウム(III)水和物、塩化ルテニウム(III)、塩化ルテニウム(III)水和物、ヨウ化ルテニウム(III)、塩化ニトロシルルテニウム(III)水和物、硝酸ニトロシルルテニウム(III)、酸化ルテニウム(IV)、酸化ルテニウム(IV)水和物、イリジウム金属、イリジウム(III)アセチルアセトネート、臭化イリジウム(III)水和物、塩化イリジウム(III)、塩化イリジウム(III)塩酸塩、塩化イリジウム(IV)水和物、酸化イリジウム(IV)、酸化イリジウム(IV)水和物、、レニウム金属、塩化レニウム(III)、塩化レニウム(V)、弗化レニウム

(IV)、酸化レニウム(IV)、酸化レニウム(VI)、酸化レニウム(VI I)、硫化レニウム(VII)等が挙げられる。

【0091】

また、これらの触媒は、触媒活性、再現性、保存安定性、操作性、リサイクルの観点から、粉末担体に分散させた触媒を用いることがより好ましい。前記粉末担体としては、例えば炭素、アルミナ、シリカーアルミナ、シリカ、炭酸バリウム、硫酸バリウム、炭酸カルシウム、酸化チタン、酸化ジルコニア、ゼオライト、又はアスベスト等が挙げられ、好ましくは、これら粉末担体に担持された白金、ロジウム、又はパラジウムの金属、若しくはその硫化物、又は水酸化物等である。

【0092】

より具体的には、例えば白金-炭素、硫化白金(II)-炭素、白金-アルミナ、白金-シリカーアルミナ、白金-シリカ、白金-炭酸バリウム、白金-硫酸バリウム、白金-炭酸カルシウム、白金-酸化チタン、白金-酸化ジルコニア、白金-ゼオライト、白金-アスベスト、白金ロジウム合金-炭素、白金パラジウム合金-炭素、ロジウム-炭素、ロジウム-アルミナ、ロジウム-シリカ、ロジウム-炭酸カルシウム、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム(II)-炭素、硫化パラジウム(II)-炭素、パラジウム-アルミナ、パラジウム-シリカ-アルミナ、パラジウム-シリカ、パラジウム-炭酸バリウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸カルシウム、パラジウム-酸化チタン、パラジウム-酸化ジルコニア、パラジウム-ゼオライト、パラジウム-アスベスト、ルテニウム-炭素、ルテニウム-アルミナ、ルテニウム-シリカ、ルテニウム-炭酸カルシウム、イリジウム-炭素、イリジウム-アルミナ、イリジウム-シリカ、イリジウム-炭酸カルシウム等が挙げられ、好ましくは、パラジウム-炭素、ロジウム-炭素、白金-炭素、白金パラジウム合金-炭素、水酸化パラジウム(II)-炭素等が挙げられ、更に好ましくはパラジウム-炭素、又は水酸化パラジウム(II)-炭素が挙げられる。また、これら遷移金属触媒は、単独で用いてもよく、2種以上併用してもよい。上記遷移金属触媒の使用量としては、前記化合物(6)に対し、1倍モル量以下、好ましくは0.5倍モル量以下、更に好

ましくは0.2倍モル量以下である。

【0093】

本反応の反応温度としては、好ましくは-20~100°C、更に好ましくは0~50°Cである。本反応における水素圧は、好ましくは50気圧以下であり、更に好ましくは1~10気圧である。

【0094】

本反応に使用できる反応溶媒は、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶剤；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸tert-ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ヘキサメチルリン酸トリアミド等のリン酸アミド系溶媒等が挙げられる。上記有機溶媒は、単独で用いても、2種以上を混合してもよく、その混合比に特に制限はない。

【0095】

好ましくは、メタノール、エタノール、トルエン、酢酸エチル、アセトン、塩化メチレン、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、更に好ましくは、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等である。

【0096】

本反応の後処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。また、反応溶剤に不溶の遷移金属

触媒を用いる場合は、減圧濾過、加圧濾過、又は遠心分離等の操作により遷移金属触媒を濾別した後、減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去して目的物を得ることが出来る。さらに目的物は、カラムクロマトグラフィー、分別蒸留、晶析等の操作により精製を行うか、酸との塩を形成させ、適当な溶媒中から晶析を行うことにより精製を行い、純度を高めることが出来る。

【0097】

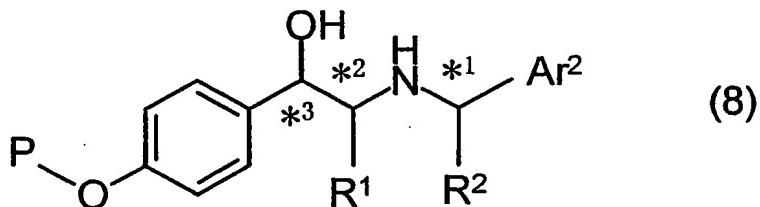
このようにして得られた前記化合物(7)の立体配置は、前記化合物(6)の立体配置を維持しており、好ましくは、 $*^2$ がSであり $*^3$ がRであるか、又は、 $*^2$ がRであり $*^3$ がSである。

【0098】

次に、前記化合物(6)として、下記式(8)；

【0099】

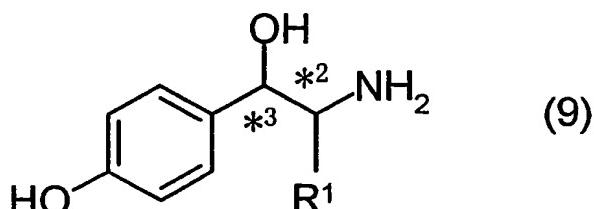
【化32】



(式中、Ar²、R¹、R²、P、*¹、*²、*³は前記と同じ)で表される光学活性β-置換アミノアルコール又はその塩を用い、必要に応じて水酸基を脱保護した後、加水素分解することにより、下記式(9)；

【0100】

【化33】



(式中、R¹、*²、*³は前記と同じ)で表される光学活性β-アミノアルコー

ル又はその塩を製造する工程について説明する。

【0101】

ベンジル型保護基を脱保護する方法は、一般に遷移金属触媒存在下に水素化することで行えるため、脱保護した後に後処理することなく、連続して加水素分解反応を行うことが出来る。

【0102】

本工程において、使用できる遷移金属触媒とその使用量、反応温度、水素圧、使用できる溶媒、後処理法等は、前記式(6)で表される光学活性 β -置換アミノアルコール又はその塩を加水素分解することにより、前記式(7)で表される光学活性 β -アミノアルコール又はその塩を製造する工程で行った詳細説明と同じである。

【0103】

また、アロイル型保護基を脱保護する方法は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-ブチルアミン等の塩基を、水、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、又は水とメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒との混合溶媒中で作用させることにより行うか、又は塩化水素（塩酸）、臭化水素（臭化水素酸）・硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、水、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、又は水とメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒との混合溶媒中で作用させることにより、加溶媒分解、又は加水分解することが出来る。

【0104】

前記塩基の使用量としては、好ましくは1~50倍モル量、更に好ましくは1~10倍モル量である。また、前記酸の使用量としては、好ましくは20倍モル量以下、更に好ましくは1倍モル量以下である。

【0105】

本反応の反応温度は、好ましくは-30~100°Cであり、更に好ましくは0

~50°Cである。

【0106】

また、スルホニル型保護基を脱保護する方法は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-ブチルアミン等の塩基を、水、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、又は水とメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒との混合溶媒中で作用させることにより、行うことが出来る。

【0107】

前記塩基の使用量としては、好ましくは1~50倍モル量、更に好ましくは1~10倍モル量である。

【0108】

本反応の反応温度は、好ましくは0~100°Cであり、更に好ましくは20~70°Cである。

【0109】

このようにして脱保護した前記式(8)においてPが水素原子である光学活性β-置換アミノアルコール又はその塩は、遷移金属触媒存在下に水素化することにより、前記式(9)で表される光学活性β-アミノアルコール又はその塩に変換することが出来る。本工程において、使用できる遷移金属触媒とその使用量、反応温度、水素圧、使用できる溶媒、後処理法等は、前記式(6)で表される光学活性β-置換アミノアルコール又はその塩を加水素分解することにより、前記式(7)で表される光学活性β-アミノアルコール、又はその塩を製造する工程で行った詳細説明と同じである。

【0110】

次に、前記式(4)で表される光学活性α-置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性α-置換アミノケトン塩を立体選択的に還元し、同時に加水素分解することにより、前記式(7)で表される光学活性β-アミノアルコール、又はその塩を製造する工程について説明する。

【0111】

本工程の立体選択的還元反応と加水素分解反応は、遷移金属触媒存在下に水素を用いて行うか、又は遷移金属触媒存在下にイソプロパノール、sec-ブタノール、蟻酸、蟻酸アンモニウム、蟻酸トリエチルアンモニウム等を用いて、水素移動型反応により行うことが出来る。本工程において、使用できる遷移金属触媒とその使用量、反応温度、水素圧、使用できる溶媒、後処理法等は、前記式(6)で表される光学活性 β -置換アミノアルコール又はその塩を加水素分解することにより、前記式(7)で表される光学活性 β -アミノアルコール、又はその塩を製造する工程で行った詳細説明と同じである。

【0112】

本反応における立体選択性は、好ましくはアンチ選択性である。即ち、前記式(7)で表される光学活性 β -アミノアルコールにおける立体配置は、好ましくは、 $*^2$ がSであり $*^3$ がRであるか、又は、 $*^2$ がRであり $*^3$ がSである。

【0113】

次に、前記式(4)で表される光学活性 α -置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性 α -置換アミノケトン塩において、 A_r^1 が前記式(10)で表されるp-ヒドロキシフェニル基若しくは水酸基が保護されたp-ヒドロキシフェニル基であり、必要に応じて脱保護した後に、立体選択的還元と同時に加水素分解することにより、前記式(9)で表される光学活性 β -アミノアルコール又はその塩を製造する工程について説明する。

【0114】

本工程における、水酸基の脱保護法については、前記化合物(8)の脱保護法と同様である。

【0115】

このようにして得られた前記式(4)で表される光学活性 α -置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性 α -置換アミノケトン塩において、 A_r^1 がp-ヒドロキシフェニル基である化合物を、遷移金属触媒存在下に水素化することで、前記式(9)で表される光学活性 β -アミノアルコール又はその塩を製造することが出来る。

【0116】

本工程において、使用できる遷移金属触媒とその使用量、反応温度、水素圧、使用できる溶媒、後処理法等は、前記式(6)で表される光学活性 β -置換アミノアルコール又はその塩を加水素分解することにより、前記式(7)で表される光学活性 β -アミノアルコール又はその塩を製造する工程で行った詳細説明と同じである。

【0117】

以上のようにして製造した前記式(9)で表される光学活性 β -アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩は、アルコール系溶媒を用いて晶析することにより、混入している不純物を母液に除去し、結晶として単離精製することも出来る。

【0118】

ここで、非光学活性な酸との塩としては、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、蔥酸塩、安息香酸塩、p-ニトロ安息香酸塩、マロン酸塩等のカルボン酸塩等が挙げられ、更に好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、又はメタンスルホン酸塩である。

【0119】

前記アルコール系溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール、シクロヘキサンノール、又はエチレングリコール等が挙げられ、好ましくはメタノール、エタノール、又はイソプロパノールである。これらアルコール系溶媒は単独で用いても、2種以上を混合してもよく、その混合比は特に限定されない。

【0120】

前記アルコール系溶媒の使用量は、前記化合物(9)の結晶化のための操作が終了した時点において、取得物の流動性が維持できる量であるのが好ましく、例えば前記化合物(9)に対し、好ましくは約50倍重量以下であり、更に好ましくは約1~30倍重量である。

【0121】

本発明で除去できる不純物としては、例えば前記化合物(9)の製造過程において副生する不純物(構造類縁化合物)、及び前記化合物(9)の4つの立体異性体の内、目的とする立体配置を有する化合物以外の立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー、及びエナンチオマーのジアステレオマー)が挙げられる。特に本発明は、一般に除去困難なジアステレオマーとエナンチオマーの除去において、優れた除去効果を発揮する。

【0122】

即ち、目的とする化合物が前記式(9)において、 $*^2$ がSで $*^3$ がRの絶対配置を有する化合物である場合、混入している不純物としては、 $*^2$ がSで $*^3$ がSの絶対配置を有する化合物(ジアステレオマー)、又は、 $*^2$ がRで $*^3$ がSの絶対配置を有する化合物(エナンチオマー)が挙げられる。また、目的とする化合物が前記式(9)において、 $*^2$ がRで $*^3$ がSの絶対配置を有する化合物である場合、混入している不純物としては、 $*^2$ がRで $*^3$ がRの絶対配置を有する化合物(ジアステレオマー)、又は、 $*^2$ がSで $*^3$ がRの絶対配置を有する化合物(エナンチオマー)が挙げられる。

【0123】

また本発明において、前記式(9)で表される化合物の収量、処理濃度、液性状、又は得られる結晶の物性のうち少なくとも1つを改善するために、さらに補助的な溶媒を用いて行うことが出来る。

【0124】

ここで、前記補助的な溶媒としては特に限定されないが、例えば水；酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸tert-ブチル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶剤；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒等が挙げられる。これら補助的な溶媒は単独で用いても、2種以上を混合してもよく、その混合比は特に制限されない。好ましくは酢酸エチル、ジエ

チルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトン、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、トルエン、又はアセトニトリル等であり、更に好ましくは酢酸エチル、又は塩化メチレンである。前記補助的な溶媒の好適な使用量は、簡単な実験で求めることが出来る。好ましくは例えば、結晶化のための操作が終了した時点で、前記アルコール系溶媒との容量比（前記補助的な溶媒／前記アルコール系溶媒）が0.1以上、更に好ましくは1以上となる量である。

【0125】

前記化合物（9）の結晶化の際には、冷却晶析、濃縮晶析等の晶析方法、又は、これらの晶析方法を組み合わせて用いることが出来る。なお、前記濃縮晶析は、前記アルコール系溶媒以外の他の溶媒からなる溶液を前記アルコール系溶媒からなる溶液に置換していく晶析法であってもよい。好ましくは、前記化合物（9）の前記アルコール系溶媒からなる溶液に、前記補助的な溶媒を添加して行うとよい。また、結晶化に際しては、種晶を添加してもよい。

【0126】

本工程の精製、単離方法は、室温付近で実施することができるが、必要に応じて、加温又は冷却をすることができ、例えば、約60℃以下、通常は-30℃～50℃で行う。

【0127】

このようにして得られた前記化合物（9）は固液分離を行い、取得結晶中に母液が残存して品質を低下させる場合には必要に応じて、更に取得結晶を洗浄し、乾燥することができる。前記固液分離の方法としては特に限定されず、例えば、加圧濾過、減圧濾過、遠心分離等の方法が挙げられる。上記乾燥の方法としては、例えば、熱分解や溶融を避けて約60℃以下で、減圧乾燥（真空乾燥）するのが好ましい。

【0128】

【実施例】

以下に実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実

施例のみに限定されるものではない。

【0129】

参考例1 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパンの製造

4-ベンジロキシプロピオフェノン 24.00 g (100 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) に、臭素 23.973 g (1.5 当量) のヘキサン溶液 (20 mL) を 20°C でゆっくり加え、1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL、酢酸エチル 100 mL を加えて抽出し、さらに有機層を 20 重量% チオ硫酸ナトリウム水溶液 30 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、無色油状物を得た。ここに、ヘキサン 200 mL を加えて晶析することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノンを白色結晶として得た (31.12 g、単離収率: 95%)。

【0130】

実施例1 (2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1S)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンの製造

参考例1にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノン 3.19 g (10 mmol) のアセトニトリル溶液 (20 mL) に、(S)-フェニルアミン 2.662 g (22 mmol) を加え、40°C、4 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、酢酸エチル 30 mL、水 20 mL を加えて抽出し、さらに水 20 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1S)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた (反応収率: 80%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー (カラム: YMC ODS-A A-303 4.6 × 50 mm、溶離液: アセトニトリル / 1 mM リン酸緩衝液 (pH = 2.5) = 1 / 1、流速: 0.5 mL / min.、カラム温度: 40°C、検出器: UV 210 nm、保持時間: (2R) 一体 = 8.3 分、(2S) 一体 = 8.4 分) にて算出すると、(2R) 一体 / (2S) 一体 = 1 / 1 であった。次

に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製（酢酸エチル／ヘキサン = 1 / 4 で展開）することにより、(2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1S) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノンを淡黄色固体として得た (242.6 mg、単離収率: 6%、(2R) 一体 / (2S) 一体 = 93 / 7 (86% d. e.))。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz / ppm) : δ 1.29 (3H, d), 1.38 (3H, d), 2.1 - 2.6 (1H, br s), 3.87 (1H, q), 4.24 (1H, q), 5.11 (2H, s), 6.97 (2H, d), 7.2 - 7.5 (10H, m), 7.80 (2H, d)

【0131】

実施例2 (2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1S) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例1にて製造した 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - プロモ - 1 - プロパノン 2.797 g (8.77 mmol)、トリエチルアミン 1.775 g (2当量) のアセトニトリル溶液 (20 mL) に、(S) - フェニルアミン 1.273 g (1.2当量) を加え、40°C、16時間攪拌した。水 20 mL を加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル 30 mL を加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1S) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた (反応収率: 79%)。次に、酢酸エチル 30 mL で均一溶液とした後、メタンスルホン酸 1.01 g を加えて 15°C、30 分攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1S) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (855.1 mg、単離収率: 20%)。このもののジアステレオマー比を実施例1に記載の方法で算出すると、(2R) 一体 / (2S) 一体 = 100 / 0 (100% d. e.) であった。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz / ppm) : δ 1.70 (3H, d),

1. 89 (3H, d)、2. 82 (3H, s)、4. 54 (1H, br s)、4. 85 (1H, br s)、5. 13 (2H, s)、6. 96 (2H, d)、7. 2-7. 3 (3H, m)、7. 3-7. 5 (5H, m)、7. 69 (2H, d)、7. 71 (2H, d)、8. 06 (1H, br s)、10. 17 (1H, br s)

【0132】

実施例3 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例1にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノン31.12g (95.4mmol)、トリエチルアミン19.31g (2当量)のアセトニトリル溶液(100mL)に、(R)-フェネチルアミン13.852g (1.2当量)を加え、40℃、16時間攪拌した。水50mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル100mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた(反応収率: 85%)。次に、酢酸エチル100mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸7.785gを加えて15℃、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(18.84g、単離収率: 43%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム: ダイセルChiralpak AD 4.6×250mm、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール=10/1、流速: 0.5mL/min.、カラム温度: 35℃、検出器: UV 210nm、保持時間: (2S)-一体=16.1分、(2R)-一体=12.2分)で算出すると、(2S)-一体/(2R)-一体=96.5/3.5 (92.0%d.e.)であった。

【0133】

実施例4 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物の製造

参考例1にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノン25.00g(78.3mmol)、トリエチルアミン15.85g(2当量)のアセトニトリル溶液(100mL)に、(R)-フェニルエチルアミン11.389g(1.2当量)を加え、40℃、16時間攪拌した。水50mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル100mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた(30.2238g、86.8重量%、反応収率：93%)。

【0134】

実施例5 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2.070g(5mmol)に、ジエチルエーテル10mL、メタノール2mLを加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸480.5mg(1当量)を加えて15℃、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(725.9mg、単離収率：31%)。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=99.0/1.0(98.0%d.e.)であった。

【0135】

実施例6 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1

R) -フェニルエチル) アミノ] -1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070 g (5 mmol) に、酢酸イソプロピル 10 mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5 mg (1 当量) を加えて 15°C、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (1453.6 mg、単離収率: 60%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2S)-1-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩/(2R)-1-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩 = 88.4 / 11.6 (76.8% d.e.) であった。

【0136】

実施例 7 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070 g (5 mmol) に、塩化メチレン 5 mL、トルエン 10 mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5 mg (1 当量) を加えて 15°C、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (925.3 mg、単離収率: 37%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2S)-1-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩/(2R)-1-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩 = 99.8 / 0.2 (99.6% d.e.) であった。

【0137】

実施例 8 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070 g (5 mmol) に、アセトニトリル 5 mL、トルエン 10 mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5 mg (1 当量) を加えて 15

℃、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(822.3mg、単離収率:34%)。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=98.6/1.4(97.2% d.e.)であった。

【0138】

実施例9 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2.070g(5mmol)に、エタノール5mL、ヘキサン10mLを加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸480.5mg(1当量)を加えて15℃、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(774.7mg、単離収率:33%)。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=98.4/1.6(96.8%d.e.)であった。

【0139】

実施例10 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2.070g(5mmol)に、アセトン10mLを加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸480.5mg(1当量)を加えて15℃、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン

メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た（920. 2 mg、単離収率：41%）。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、（2S）-体／（2R）-体=99. 8／0. 2（99. 6% d. e.）であった。

【0140】

実施例11 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2. 070 g (5 mmol) に、ジメトキシエタン10 mLを加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸480. 5 mg (1当量) を加えて15°C、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た（1045. 6 mg、単離収率：45%）。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、2S/2R=99. 6/0. 4（99. 2% d. e.）であった。

【0141】

実施例12 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2. 070 g (5 mmol) に、テトラヒドロフラン5 mL、メチルtert-ブチルエーテル5 mLを加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸480. 5 mg (1当量) を加えて15°C、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た（1508. 0 mg、単離収率：60%）。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-体／(2R)-体=

96.5/3.5(93.0%d.e.)であった。

【0142】

実施例13 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2.070g(5mmol)に、イソプロパノール10mL、酢酸tert-ブチル5mLを加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸480.5mg(1当量)を加えて15℃、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(821.6mg、単離収率:35%)。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-1-体/(2R)-1-体=99.7/0.3(99.4%d.e.)であった。

【0143】

実施例14 (2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン シュウ酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2.070g(5mmol)に、酢酸エチル5mL、テトラヒドロフラン10mLを加えて均一溶液とした後、シュウ酸450.2mg(1当量)を加えて15℃、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン シュウ酸塩を白色結晶として得た(1632.8mg、単離収率:69%)。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-1-体/(2R)-1-体=43.3/56.7(13.4%d.e.)であった。

【0144】

実施例15 (2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(
1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン 塩酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(
(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2
. 070g(5mmol)に、エタノール15mLを加えて均一溶液とした後、
濃塩酸521.4mg(1当量)を加えて15℃、1時間攪拌した。析出する結
晶を減圧濾別することにより、(2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]
-2-[(
(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン 塩酸塩を
白色結晶として得た(924.1mg、単離収率:44%)。このもののジアス
テレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-
体=1.0/99.0(98.0%d.e.)であった。

¹H-NMR(DMSO, 400MHz/ ppm) : δ 1.42(3H, d),
1.66(3H, d)、4.36(1H, br s)、4.65(1H, br s)
、5.22(2H, s)、7.11(2H, d)、7.3-7.5(5H, m)
、7.86(2H, d)、9.59(1H, br s)、9.91(1H, br s
)

【0145】

実施例16 (2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(
1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン 臭化水素酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(
(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2
. 070g(5mmol)に、エタノール15mLを加えて均一溶液とした後、
4.7重量%臭化水素酸860.9mg(1当量)を加えて15℃、1時間攪拌し
た。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2R)-1-[4-(ベンジロ
キシ)フェニル]-2-[(
(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパ
ノン 臭化水素酸塩を白色結晶として得た(1019.9mg、単離収率:46
)。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=1.8/98.2(96.4%d.e.)であった

¹H-NMR (DMSO, 400MHz/ ppm) : δ 1. 39 (3H, d)、
 1. 63 (3H, d)、4. 37 (1H, br s)、4. 72 (1H, br s)
 、5. 23 (2H, s)、7. 13 (2H, d)、7. 3-7. 5 (5H, m)
 、7. 91 (2H, d)、9. 47 (2H, br s)

【0146】

実施例17 (1R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノールの製造

実施例3にて製造した(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパンノン メタンスルホン酸塩4. 556g (10mmol) のトルエン溶液(20mL)を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLで洗浄した。ここに、エタノール5mL、水素化ホウ素ナトリウム189mg (0. 5当量) を15℃で加えて、1時間攪拌した。3規定塩酸水溶液3mLを加えて反応を停止し、さらに20重量%水酸化ナトリウム水溶液3mLを加えて抽出した。有機層を水10mLで2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノールを無色油状物として得た(4. 281g、反応収率：87%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム：ダイセルChiral pak AD 4. 6×250mm、溶離液：ヘキサン/イソプロパノール=10/1、流速：1. 0mL/min. 、カラム温度：35℃、検出器：UV 210nm、保持時間：(1R, 2S)-体=12. 3分、(1S, 2S)-体=11. 0分)で算出すると、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=82. 1/17. 9であった。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz/ ppm) : δ 0. 91 (3H, d)、
 1. 42 (3H, d)、2. 5-3. 4 (1H, br s)、2. 79 (1H, d
 q)、3. 95 (1H, q)、4. 52 (1H, s)、5. 05 (2H, s)、
 6. 91 (2H, d)、7. 15 (2H, d)、7. 2-7. 5 (10H, m)

【0147】

実施例18 (1R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-

[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノールの製造

実施例3にて製造した(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(
((1R)-フェニルエチル)アミノ)-1-プロパノン メタンスルホン
酸塩2.317g(5mmol)のエタノール溶液(10mL)に、水素化ホウ
素ナトリウム290mg(1.5当量)を15℃で加えて、1時間攪拌した。3
規定塩酸水溶液5mLを加えて反応を停止し、酢酸エチル20mL、20重量%
水酸化ナトリウム水溶液4mLを加えて抽出した。有機層を水10mLで2回洗
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1
R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(
((1R)-フェニルエチル)アミノ)-1-プロパノールを無色油状物として得た(1.985
2g、反応収率:85%)。このもののジアステレオマー比を実施例17に記載
の方法により算出すると、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=92.4
/7.6であった。

【0148】

実施例19 (1R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-
[(
((1R)-フェニルエチル)アミノ)-1-プロパノールの製造

実施例3にて製造した(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(
((1R)-フェニルエチル)アミノ)-1-プロパノン メタンスルホン
酸塩2.317g(5mmol)のエタノール溶液(10mL)、水(1mL)
に、水素化ホウ素ナトリウム385mg(2当量)を15℃で加えて、1時間攪
拌した。3規定塩酸水溶液5mLを加えて反応を停止し、酢酸エチル20mL、
20重量%水酸化ナトリウム水溶液4mLを加えて抽出した。有機層を水10m
Lで2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することに
より、(1R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(
((1R)-フェニルエチル)アミノ)-1-プロパノールを無色油状物として得た(2.
571g、反応収率:83%)。このもののジアステレオマー比を実施例1
7に記載の方法により算出すると、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=95.3/4.7であった。

【0149】

実施例20 (1S, 2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 -[((1R) -フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノールの製造

実施例15にて製造した (2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1R) -フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン 塩酸塩 73.8 mg (2 mmol) のエタノール溶液 (5 mL) に、水素化ホウ素ナトリウム 151.3 mg (2当量) を 15°C で加えて、1時間攪拌した。3規定塩酸水溶液 4 mL を加えてクエンチし、トルエン 30 mL、20重量%水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水 10 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1S, 2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1R) -フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノールを無色油状物として得た (90.6, 8 mg、反応収率 : 74%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー (カラム: ダイセル Chiral pak AD 4.6 × 250 mm、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 10 / 1、流速: 1.0 mL/min.、カラム温度: 35°C、検出器: UV 210 nm、保持時間: (1S, 2R) 一体 = 9.9 分、(1R, 2R) 一体 = 12.4 分) で算出すると、(1S, 2R) 一体 / (1R, 2R) 一体 = 84.3 / 15.7 であった。

【0150】

実施例21 (1S, 2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 -[((1S) -フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノールの製造

実施例2にて製造した (2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1S) -フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン メタンスルホン酸塩 227.8 mg (0.5 mmol) のエタノール溶液 (5 mL) に、水素化ホウ素ナトリウム 37.7 mg (2当量) を 15°C で加えて、1時間攪拌した。3規定塩酸水溶液 3 mL を加えて反応を停止し、酢酸エチル 30 mL、20重量%水酸化ナトリウム水溶液 2 mL を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水 10 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1S, 2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1S) -フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノールを無色油状物として得た (1.8

2. 1 mg、反応収率：93%）。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー（カラム：YMC ODS-A A-303 4. 6×50 m m、溶離液：アセトニトリル／1 mMリン酸緩衝液（pH=2.5）=1/1、流速：0.5 mL/min.、カラム温度：40°C、検出器：UV 210 nm、保持時間：(1S, 2R)一体=8.1分、(1R, 2R)一体=9.0分）で算出すると、(1S, 2R)一体／(1R, 2R)一体=92/8であった。

【0151】

実施例22 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール

実施例19にて製造した(1R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ-1-プロパノール2.571 g (4.3 mmol) のテトラヒドロフラン2 mL、エタノール8 mLからなる溶液に、10%Pd/C 100 mg を加え、3気圧の水素雰囲気下、35°C、6日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを鈍状油状物として得た（反応収率：100%）。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ダイセルCROWNPAK CR (+) 4×150 mm、溶離液：過塩素酸水溶液（pH=1）、流速：0.4 mL/min.、カラム温度：25°C、検出器：UV 210 nm、保持時間：(1R, 2R)一体=9.4分、(1R, 2S)一体=9.8分、(1S, 2S)一体=11.0分、(1S, 2R)一体=12.9分）にて算出すると、光学純度95.6%e.e.、(1R, 2S)一体／(1S, 2S)一体=95.3/4.7であった。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz/ ppm) : δ 0.92 (3H, d)、2.91 (1H, m)、2.6-4.0 (4H, Brs)、4.25 (1H, s)、6.72 (2H, d)、7.10 (2H, d)

【0152】

実施例23 (1S, 2R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール

実施例20にて製造した(1S, 2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノール2.571g(4.3mmol)のテトラヒドロフラン2mL、エタノール8mLからなる溶液に、10%Pd/C100mgを加え、3気圧の水素雰囲気下、35℃、6日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1S, 2R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを餡状油状物として得た(反応収率: 100%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度99.2%e. e.、(1S, 2R)-体/(1R, 2R)-体=86.2/13.8であった。

【0153】

実施例24 (1S, 2R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール

実施例21にて製造した(1S, 2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノール182mg(0.46mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に、10%Pd/C100mgを加え、3気圧の水素雰囲気下、35℃、3日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1S, 2R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを餡状油状物として得た(反応収率: 78%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度100%e. e.、(1S, 2R)-体/(1R, 2R)-体=93/7であった。

【0154】

参考例2 1-フェニル-2-ブロモ-1-プロパンの製造

プロピオフェノン4.934g(36.82mmol)の塩化メチレン溶液(5mL)に、臭素6.4873g(1.1当量)の塩化メチレン溶液(5mL)を15℃でゆっくり加え、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mL、酢酸エチル40mLを加えて抽出し、さらに有機層を20重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液20mL、飽和食塩水20mLで順次洗浄後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-フェニル-2-ブロモ-1-プロパノンを黄色油状物として得た(8.7633g、粗収率：92%)

【0155】

実施例25 (2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例2にて製造した1-フェニル-2-ブロモ-1-プロパノン8.76g(33.87mmol)、トリエチルアミン7.448g(73.6mmol)のアセトニトリル溶液(30mL)に、(R)-フェネチルアミン5.351g(44.2mmol)を加え、40℃、16時間攪拌した。水20mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル40mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLで2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が赤色油状物として得られた(10.63g、反応収率：79%)。次に、酢酸エチル20mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸3.364g(35mmol)を加えて15℃、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(5232.9mg、単離収率：40%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム：ダイセルChiralpak AD 4.6×250mm、溶離液：ヘキサン/イソプロパノール=10/1、流速：0.5mL/min.、カラム温度：35℃、検出器：UV210nm、保持時間：(2S)-体=8.7分、(2R)-体=7.4分)にて算出すると、(2S)-体/(2R)-体=97.2/2.8(94.4% d.e.)であった。

¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz/ ppm) : δ 1.71(3H, d), 1.92(3H, d), 2.83(3H, s), 4.58(1H, m), 4.87(1H, m), 7.27(3H, m), 7.44(2H, m), 7.54(2H, m), 7.58(1H, m), 7.71(2H, m), 8.61(1H, b)

r s)、9.90 (1H, b r s)

【0156】

実施例26 (1R, 2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノールの製造

実施例25にて製造した(2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩1745mg (5mmol)のエタノール溶液(10mL)に、水素化ホウ素ナトリウム378mg (2当量)を15℃で加えて、1時間攪拌した。3規定塩酸水溶液5mLを加えて反応を停止し、酢酸エチル40mL、20重量%水酸化ナトリウム水溶液4mLを加えて抽出した。有機層を水20mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノールを無色油状物として得た(1.3192g、粗収率: 100%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム: ダイセルChiralpak AD 4.6×250mm、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール=10/1、流速: 1.0mL/min.、カラム温度: 35℃、検出器: UV 210nm、保持時間: (1R, 2S)-体=12.6分、(1S, 2S)-体=11.8分)にて算出すると、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=93.4/6.6であった。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz/ ppm) : δ 0.87 (3H, d)、1.37 (3H, d)、1.6-2.4 (2H, b r s)、2.82 (1H, m)、3.92 (1H, q)、4.46 (1H, d)、7.22-7.34 (10H, m)

【0157】

実施例27 (1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩

実施例26にて製造した(1R, 2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノール1.319g (5mmol)のテトラヒドロフラン20mLからなる溶液に、10%Pd/C 500mgを加え、

3気圧水素条件下、35°C、6日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノールを無色油状物として得た(反応収率: 75%)。

ここにエタノール40mL、3規定塩酸水溶液2mLを加えて減圧下に溶媒を留去し、得られる油状物にエタノール1.5mL、ジイソプロピルエーテル10mLを加えて晶析することにより、(1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た(490.3mg、単離収率: 40%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム: ダイセルCROWN PAK CR (+) 4×150mm、溶離液: 過塩素酸水溶液(pH=1)、流速: 0.5mL/min.、カラム温度: 25°C、検出器: UV210nm、保持時間: (1R, 2S)-体=10.6分、(1S, 2S)-体=11.7分、(1S, 2R)-体=14.1分)にて算出すると、光学純度97.0%e.e.、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=92.9/7.1であった。

¹H-NMR(DMSO, 400MHz/ ppm) : δ 0.98(3H, d), 5.02(1H, s), 5.98(1H, s), 7.26-7.36(5H, m), 8.17(3H, br s)

【0158】

参考例3 1-フェニル-2-ブロモ-1-ブタノンの製造

ブチロフェノン9.917g(67.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に、臭素11.78g(1.1当量)のヘキサン溶液(10mL)を5°Cでゆっくりと加え、15°Cまで昇温、1時間攪拌した。水20mL、酢酸エチル40mLを加えて抽出し、さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mLで3回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-フェニル-2-ブロモ-1-ブタノンを淡桃色油状物として得た(23.94g、粗収率: 92%)。

【0159】

実施例28 (2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-ブタノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例3にて製造した1-フェニル-2-ブロモ-1-ブタノン12.07g (31.1mmol)、トリエチルアミン6.294g (2当量)のアセトニトリル溶液(30mL)に、(R)-フェネチルアミン4.522g (1.2当量)を加え、40℃、16時間攪拌した。水30mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル50mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mL、飽和食塩水20mLで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-ブタノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた(11.27g、反応収率: 85%)。次に、酢酸エチル30mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸2.986g (1当量)を加えて15℃、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-ブタノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(4243.2mg、単離収率: 36%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム: ダイセルChiralpak AD 4.6×250mm、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール=10/1、流速: 0.5mL/min.、カラム温度: 35℃、検出器: UV 210nm、保持時間: (2S)-体=8.0分、(2R)-体=7.1分)にて算出すると、(2S)-体/(2R)-体=91.5/8.5 (83.0%d.e.)であった。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz/ ppm): δ 0.86 (3H, t), 1.94 (3H, d), 2.17 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.88 (3H, s), 4.59 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 7.16-7.26 (3H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.59 (2H, d), 7.67 (2H, d), 7.87 (1H, brs), 10.30 (1H, brs)

【0160】

実施例29 (1R, 2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-ブタノールの製造

実施例28にて製造した(2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニ

ルエチル)アミノ]-1-ブタノン メタンスルホン酸塩 1815mg (5mmol) のテトラヒドロフラン (5mL)、エタノール (10mL) からなる溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 290mg (1.5当量) を 15°C で加えて、1時間攪拌した。3規定塩酸水溶液 5mL を加えて反応を停止し、酢酸エチル 40mL、20重量%水酸化ナトリウム水溶液 4mL を加えて抽出した。有機層を水 10mL、飽和食塩水 20mL で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-ブタノールを無色油状物として得た (1.316g、粗収率: 96%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー (カラム: ダイセル Chiral pak AD 4.6×250mm、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 10/1、流速: 1.0mL/min、カラム温度: 35°C、検出器: UV 210 nm、保持時間: (1R, 2S) 一体 = 6.2分、(1S, 2S) 一体 = 5.6分) にて算出すると、(1R, 2S) 一体 / (1S, 2S) 一体 = 93.3 / 6.7 であった。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz/ ppm) : δ 0.87 (3H, t), 1.17 (1H, m), 1.35 (1H, m), 1.39 (3H, d), 2.64 (1H, m), 3.90 (1H, q), 4.46 (1H, d), 7.1-7.4 (10H, m)

【0161】

実施例30 (1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-1-ブタノール塩酸塩

実施例29にて製造した (1R, 2S)-1-フェニル-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-ブタノール 1.316g (4.8mmol) のテトラヒドロフラン 5mL、エタノール 10mL からなる溶液に、10%Pd/C 400mg を加え、3気圧の水素雰囲気下、35°C、5日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-1-ブタノールを無色油状物として得た (反応収率: 100%)。ここにエタノール 40mL、濃塩酸 1mL を加えて減圧下に溶媒を留去し、得られる油状物にエタノール 1mL、ジイソプロピルエーテル 30mL を加えて晶析

することにより、(1R, 2S) - 1-フェニル-2-アミノ-1-ブタノール塩酸塩を白色結晶として得た(848.5 mg、単離収率: 88%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム: ダイセルCROWN PAK CR (+) 4×150 mm、溶離液: 過塩素酸水溶液(pH=1)、流速: 1.0 mL/min.、カラム温度: 25°C、検出器: UV 210 nm、保持時間: (1R, 2S) - 体 = 14.8 分、(1S, 2S) - 体 = 19.1 分、(1S, 2R) - 体 = 30.3 分)にて算出すると、光学純度100%e.e.、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 80.9 / 19.1 であった。

¹H-NMR(DMSO, 400 MHz / ppm) : δ 0.82(3H, t), 1.45(2H, m), 3.19(1H, m), 5.04(1H, br s), 6.00(1H, br s), 7.2-7.4(5H, m), 8.10(3H, br s)

【0162】

実施例31 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-{[(1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-1-プロパン-メタンスルホン酸塩の製造

参考例1にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパン4.788 g(15 mmol)、トリエチルアミン3.036 g(2当量)のアセトニトリル溶液(20 mL)に、(R)-p-メトキシフェニルアミン2.718 g(1.2当量)を加え、40°C、7時間攪拌した。水10 mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル30 mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20 mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-{[(1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-1-プロパンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた(6.311 g、反応収率: 99%)。次に、酢酸エチル50 mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸1.296 g(0.9当量)を加えて15°C、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベ

ンジロキシ) フェニル] - 2 - { [(1 R) - (4 - メトキシフェニル) エチル] アミノ} - 1 - プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (33.32 mg、単離收率: 44%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー (カラム: ダイセル Chiral pak AD 4.6 × 250 mm、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 10/1、流速: 0.5 mL/min.、カラム温度: 35°C、検出器: UV 210 nm、保持時間: (2S) - 体 = 19.9 分、(2R) - 体 = 15.6 分) にて算出すると、(2S) - 体 / (2R) - 体 = 98.4/1.6 (96.8% d.e.) であった。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz / ppm) : δ 1.69 (3H, d), 1.86 (3H, d), 2.84 (3H, d), 3.66 (3H, d), 4.52 (1H, br s), 4.83 (1H, br s), 5.13 (2H, s), 6.73 (2H, d), 6.96 (2H, d), 7.40 (7H, m), 7.70 (2H, d), 7.97 (1H, br s), 10.03 (1H, br s)

【0163】

実施例32 (1R, 2S) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - { [(1R) - (4 - メトキシフェニル) エチル] アミノ} - 1 - プロパノールの製造

実施例31にて製造した (2S) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - { [(1R) - (4 - メトキシフェニル) エチル] アミノ} - 1 - プロパノン メタンスルホン酸塩 284.7 mg (5.9 mmol) のエタノール溶液 (10 mL) に、水素化ホウ素ナトリウム 335 mg (1.5 当量) を 15°C で加えて、1 時間攪拌した。3 規定塩酸水溶液 5 mL を加えて反応を停止し、酢酸エチル 30 mL、20 重量% 水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を加えて抽出した。有機層を水 10 mL、飽和食塩水 10 mL で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - { [(1R) - (4 - メトキシフェニル) エチル] アミノ} - 1 - プロパノールを無色油状物として得た (2.523 g、粗收率: 99%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz / ppm) : δ 0.88 (3H, d),

1. 33 (3H, d), 2. 76 (1H, dq)、3. 84 (3H, s)、3. 86 (1H, q)、4. 38 (1H, d)、5. 05 (2H, s)、6. 86 (2H, d)、6. 92 (2H, d)、7. 15 (2H, d)、7. 19 (2H, d)、7. 3-7. 5 (5H, m)

【0164】

実施例33 (1R, 2S)-1-[4-(ヒドロキシ)フェニル]-2-{[(1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-1-プロパノールの製造

実施例32にて製造した (1R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-{[(1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-1-プロパノール 2. 523g (5. 9mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10mL) に、10% Pd/C 200mg を加え、1気圧の水素雰囲気下、15°C、4日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-[4-(ヒドロキシ)フェニル]-2-{[(1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-1-プロパノールを淡黄色固体として得た (1. 4981g、粗収率: 84%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz / ppm) : δ 0. 88 (3H, d)、1. 33 (3H, d)、2. 0-3. 0 (3H, brs)、2. 75 (1H, dq)、3. 80 (3H, s)、3. 85 (2H, q)、4. 38 (1H, d)、6. 76 (2H, d)、6. 86 (2H, d)、7. 08 (2H, d)、7. 19 (2H, d)

【0165】

実施例34 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール

実施例3にて製造した (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-{[(1R)-フェニルエチル]アミノ}-1-プロパン メタンスルホン酸塩 1. 367g (3mmol) の酢酸エチル溶液 (30mL) に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20mL を加えて洗浄した。水層を除去後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、無色油状物を得た。ここに

、10%Pd/C 500mg、テトラヒドロフラン6mL、エタノール10mLを加え、3気圧の水素雰囲気下、30℃、4日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを飼状油状物として得た(反応収率: 80%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度97.6%e. e.、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=91.9/8.1であった。

【0166】

実施例35 (1S, 2R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール

実施例16にて製造した(2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン臭化水素酸塩1.367g(3mmol)の酢酸エチル溶液(20mL)に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて洗浄した。水層を除去後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、無色油状物を得た。ここに、10%Pd/C 200mg、テトラヒドロフラン3mL、エタノール10mLを加え、4気圧の水素雰囲気下、30℃、3日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1S, 2R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを飼状油状物として得た。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度96.4%e. e.、(1S, 2R)-体/(1R, 2R)-体=86.3/13.7であった。

【0167】

参考例4 1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノンの製造

p-ヒドロキシプロピオフェノン15.0g(100mmol)、トリエチルアミン12.143g(1.2当量)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)を5℃に冷却し、塩化メタンスルホニル12.60g(1.1当量)を30分で滴下、1時間攪拌した。水40mL、酢酸エチル70mLを加えて抽出し、さらに

有機層を飽和食塩水50mLで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去することにより、白色固体が得られた。この白色固体を酢酸エチル40mL、ヘキサン120mLから晶析することにより、p-(メタンスルホニルオキシ)プロピオフェノンを白色結晶として得た(21.17g、単離収率:93%)。

前記p-(メタンスルホニルオキシ)プロピオフェノン4.560g(20mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20mL)に、臭素3.516g(1.1当量)のヘキサン溶液(5mL)を15℃で加え、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mL、酢酸エチル30mLを加えて抽出し、さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノンを黄色油状物として得た(10.12g、粗収率:97%)。

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz/ ppm) : δ 1.91(3H, d), 3.21(3H, s), 5.23(1H, q), 7.40(2H, d), 8.10(2H, d)

【0168】

実施例36 (2S)-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例4にて製造した1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノン3.07g(10mmol)、トリエチルアミン2.024g(2当量)のアセトニトリル溶液(20mL)に、(R)-フェニルアミン1.452g(1.2当量)を加え、15℃、16時間攪拌した。水10mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル30mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が淡黄色油状物として得られた(反

応収率：100%）。次に、酢酸エチル30mL、テトラヒドロフラン5mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸864mg（0.9当量）を加えて15℃、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、（2S）-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た（2299.7mg、単離収率：51%）。このもののジアステレオマー比をNMRで算出すると、（2S）-体／（2R）-体=100/0（100%d.e.）であった。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz/ ppm) : δ 1.50 (3H, d)、1.65 (3H, d)、2.37 (3H, s)、3.47 (3H, s)、4.41 (1H, brs)、5.15 (1H, brs)、7.37-7.42 (3H, m)、7.53 (d, 4H)、8.10 (d, 2H)、9.26 (1H, brs)、9.53 (1H, brs)

【0169】

実施例37 (1R, 2S)-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノールの製造

実施例36にて製造した（2S）-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩2.290g（5.2mmol）のエタノール溶液（15mL）に、水素化ホウ素ナトリウム590mg（3当量）を15℃で加えて、1時間攪拌した。3規定塩酸水溶液5mLを加えて反応を停止し、酢酸エチル40mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mLを加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、（1R, 2S）-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノールを無色油状物として得た（1.8299g、反応収率：84%）。このもののジアステレオマー比をNMRで算出すると、（1R, 2S）-体／（1S, 2S）-体=92/8であった。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz/ ppm) : δ 0.87 (3H, d)、

1. 38 (3H, d)、2. 82 (1H, m)、3. 10 (1H, d)、3. 12 (3H, s)、3. 3-3. 7 (1H, brs)、3. 92 (1H, q)、4. 41 (1H, d)、7. 2-7. 4 (9H, m)

【0170】

実施例38 (2S)-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン 塩酸塩の製造
参考例4にて製造した1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノン3. 66g (11. 93mmol)、トリエチルアミン2. 414g (2当量)のアセトニトリル溶液(20mL)に、(S)-フェニルアミン1. 735g (1. 2当量)を加え、15℃、16時間攪拌した。水10mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル30mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が淡黄色油状物として得られた(反応収率: 78%)。次に、エタノール20mLで均一溶液とした後、濃塩酸1. 12g (0. 9当量)を加え、減圧下に溶媒を留去し、得られる油状物にエタノール15mLを加えて15℃、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン 塩酸塩を白色結晶として得た(1. 7038g、単離収率: 37%)。このもののジアステレオマー比をNMRで算出すると、(2S)-体/(2R)-体=1.00/0 (100%d. e.)であった。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz/ ppm) : δ 1. 44 (3H, d), 1. 67 (3H, d), 3. 47 (3H, s), 4. 41 (1H, brs), 4. 78 (1H, brs), 7. 37 (3H, m), 7. 49 (2H, d), 7. 50 (d, 2H), 8. 02 (d, 2H), 9. 73 (1H, brs), 10. 06 (1H, brs)

【0171】

実施例3 9 (1 R, 2 S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ
- 1 - プロパノール

実施例3にて製造した(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ-1-プロパノンメタンスルホン酸塩4.865g(10.7mmol)の酢酸エチル溶液(40mL)に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mLを加えて洗浄した。水層を除去後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、無色油状物4.532gを得た。ここに、20%Pd(OH)2/C(50重量%含水晶)500mg、エタノール20mLを加え、1気圧の水素雰囲気下、15℃、5日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを鉛状油状物2.8393gとして得た(反応収率: 87%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度96.6%e. e.、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=90.9/9.1であった。

【0172】

参考例5 1 - [4 - (ベンゾイルオキシ) フェニル] - 2 - プロモ - 1 - プロパノンの製造

p-ヒドロキシプロピオフェノン5.00g(33.3mmol)、トリエチルアミン3.71g(1.1当量)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)を5℃に冷却し、塩化ベンゾイル4.92g(1.05当量)を30分で滴下、1時間攪拌した。水70mL、3規定塩酸水溶液5mL、酢酸エチル100mLを加えて抽出し、さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mL、水50mLで順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去することにより、白色固体8.58gを得た。この白色固体5.53gを酢酸エチル30mL、ヘキサン20mLから晶析することにより、p-(ベンゾイルオキシ)プロピオフェノンを白色結晶として得た(4.77g、単離収率: 87%)。

前記p-(ベンゾイルオキシ)プロピオフェノン3.00g(11.9mmol)のテトラヒドロフラン溶液(30mL)に、臭素2.07g(1.1当量)の

ヘキサン溶液(5 mL)を5°Cで加え、室温まで昇温、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30 mL、酢酸エチル40 mLを加えて抽出し、さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30 mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、黄色油状物(5.54 g)を得た。この油状物を酢酸エチル5 mL、ヘキサン30 mLから晶析することにより、1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノンを白色結晶として得た(3.147 g、単離収率: 80%)。

¹H-NMR(CDC1₃, 400 MHz / ppm) : δ 1.92 (3H, d)、5.28 (1H, q)、7.37 (2H, d)、7.54 (2H, dd)、7.67 (1H, dd)、8.13 (2H, d)、8.20 (2H, d)

【0173】

実施例40 (2S)-1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例5にて製造した1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノン7.00 g (10.3 mmol)、トリエチルアミン2.08 g (2当量)のアセトニトリル溶液(35 mL)に、(R)-フェネチルアミン1.37 g (1.1当量)を加え、40°C、20時間攪拌した。水10 mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル80 mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30 mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が淡黄色油状物として得られた(反応収率: 100%)。次に、酢酸エチル10 mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸890 mg (0.9当量)を加えて15°C、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(1143 mg、単離収率: 24%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム: ダイセルChiral

pak AD 4. 6×250 mm、溶離液：ヘキサン／イソプロパノール=10/1、流速：0. 5 mL/min.、カラム温度：35℃、検出器：UV 210 nm、保持時間：(2S)－一体=18. 7分、(2R)－一体=14. 1分)で算出すると、(2S)－一体/(2R)－一体=99. 8/0. 2 (99. 6% d. e.)であった。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz/ ppm) : δ 1. 74 (3H, d)、1. 94 (3H, d)、2. 85 (3H, s)、4. 61 (1H, m)、4. 93 (1H, m)、7. 29 (5H, m)、7. 53 (4H, m)、7. 67 (1H, dd)、7. 83 (2H, d)、8. 19 (2H, d)、8. 71 (1H, brs)、9. 88 (1H, brs)

【0174】

実施例41 (2R)-1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパン 塩酸塩の製造

実施例40にて得られる晶析母液を減圧下に濃縮し、酢酸エチル30mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて抽出した。水層を除去し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、エタノール10mLを加えて均一溶液とした。ここに、濃塩酸966mgを加えて15℃、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2R)-1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパン 塩酸塩を白色結晶として得た(1182mg、単離収率：28%)。このもののジアステレオマー比を実施例40に記載の方法により算出すると、(2S)-一体/(2R)-一体=0. 3/99. 7 (99. 4% d. e.)であった。

【0175】

実施例42 (2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパンの製造

実施例40にて製造した(2S)-1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパン 塩酸塩1. 00g(2. 13mmol)、水3mL、メタノール7mLからなる溶液に、炭酸カリウム677mg(2. 3当量)を加え、20℃、9時間～

30°C、12時間攪拌した。減圧下にメタノールを留去し、酢酸エチル30mL、水5mLを加えて抽出した。さらに有機層を水10mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンを白色固体として得た(574mg、粗収率:82%)。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz/ ppm) : δ 1.28(3H, d)、1.37(3H, d)、3.85(1H, q)、4.25(1H, q)、6.84(2H, d)、7.2-7.5(5H, d)、7.73(2H, d)

【0176】

実施例43 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールの製造

実施例42にて製造した(2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン200mg(0.74mmol)、20%Pd(OH)2/C(50重量%含水品)50mg、エタノール5mLを加え、1気圧の水素雰囲気下、40°C、3日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを鉛状油状物182.4mgとして得た(反応収率:89%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度100%e.e.、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=83.7/16.3であった。

【0177】

参考例6 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロ-1-プロパノンの製造

p-(ベンジルオキシ)プロピオフェノン4.80g(20mmol)の塩化メチレン溶液(20mL)に、塩化スルフリル2.97g(1.1当量)を15°Cで加え、16時間攪拌した。水20mLを加えて、減圧下に塩化メチレンを留去し、酢酸エチル40mLを加えて抽出した。さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、無色油状物(6.299g)を得た。この油状物を酢酸エ

チル0.5mL、ヘキサン20mLから晶析することにより、1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロ-1-プロパノンを白色結晶として得た(4.3787g、単離収率:75%)。

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz/ ppm) : δ 1.73 (3H, d)、5.15 (2H, s)、5.21 (1H, q)、7.03 (2H, d)、7.3-7.5 (5H, m)、8.00 (2H, d)

【0178】

実施例44 (2S)-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例6にて製造した1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-クロロ-1-プロパノン2.745g(10mmol)、トリエチルアミン2.024g(2当量)、臭化ナトリウム510mg(0.5当量)のアセトニトリル溶液(20mL)に、(R)-フェネチルアミン1.454g(1.2当量)を加え、40℃、1週間攪拌した。水20mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル40mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が淡黄色油状物として得られた(反応収率:68%)。次に、酢酸エチル30mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸654mg(0.7当量)を加えて15℃、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(1712mg、単離収率:38%)。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=99.2/0.8(98.4% d.e.)であった。

【0179】

実施例45 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ

-1-プロパノールの単離精製法

実施例39に記載の方法にて製造した(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール(実施例22に記載の方法により分析した結果、光学純度91.0%e.e.、(1R, 2S)一体/(1S, 2S)一体=88.1/11.9であった。)のエタノール溶液(15.7重量%)6369mg((1R, 2S)一体:4.80mmol)を減圧下に濃縮し、得られる鉛状油状物にエタノール1.5mL、塩化メチレン15mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを白色結晶として得た((1R, 2S)一体の回収率:83%、光学純度:98.2%e.e.、(1R, 2S)一体/(1S, 2S)一体=98.7/1.3)。

【0180】

実施例46 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールの単離精製法

実施例39に記載の方法にて製造した(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール(実施例22に記載の方法により分析した結果、光学純度91.0%e.e.、(1R, 2S)一体/(1S, 2S)一体=88.1/11.9であった。)のエタノール溶液(15.7重量%)6369mg((1R, 2S)一体:4.80mmol)を減圧下に濃縮し、得られる鉛状油状物にエタノール1mL、酢酸エチル10mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを白色結晶として得た((1R, 2S)一体の回収率:52%、光学純度:98.8%e.e.、(1R, 2S)一体/(1S, 2S)一体=99.4/0.6)。

【0181】

実施例47 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールの単離精製法

実施例39に記載の方法にて製造した(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール(実施例22に記載の方法により分

析した結果、光学純度 91.0% e. e.、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 88.1 / 11.9 であった。) のエタノール溶液 (15.7 重量%) 6369 mg ((1R, 2S) - 体 : 4.80 mmol) を減圧下に濃縮し、得られる餡状油状物にエタノール 1 mL、アセトニトリル 10 mL を加えて 5°C、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを白色結晶として得た ((1R, 2S) - 体の回収率 : 54%、光学純度 : 98.6% e. e.、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 99.0 / 1.0)。

【0182】

実施例48 (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールの単離精製法

実施例39に記載の方法にて製造した (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール (実施例22に記載の方法により分析した結果、光学純度 91.0% e. e.、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 88.1 / 11.9 であった。) のエタノール溶液 (15.7 重量%) 6369 mg ((1R, 2S) - 体 : 4.80 mmol) を減圧下に濃縮し、得られる餡状油状物にイソプロパノール 1 mL、酢酸エチル 10 mL を加えて 5°C、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを白色結晶として得た ((1R, 2S) - 体の回収率 : 56%、光学純度 : 98.4% e. e.、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 98.8 / 1.2)。

【0183】

実施例49 (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例39に記載の方法にて製造した (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール (実施例22に記載の方法により分析した結果、光学純度 97.6% e. e.、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 95.1 / 4.9 であった。) のエタノール溶液に濃塩酸を加え、減圧下に濃縮し、得られる餡状油状物にメタノールを加えて均一にした (塩酸塩とし

て13.4重量%）。

上記（1R, 2S）-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S) -体: 2.77 mmol) を減圧下に濃縮し、鈍状油状物を得た。ここにエタノール1mL、塩化メチレン10mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1R, 2S) -体の回収率: 88%、光学純度: 98.6%e.e.、(1R, 2S) -体/(1S, 2S) -体=99.1/0.9)。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz/ ppm) : δ 0.97 (3H, d)、3.27 (1H, br s)、4.83 (1H, s)、5.84 (1H, d)、6.76 (2H, d)、7.14 (2H, d)、8.02 (3H, br s)、9.48 (1H, s)

【0184】

実施例50 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S) -体: 2.77 mmol) を減圧下に濃縮し、鈍状油状物を得た。ここにエタノール1mL、酢酸エチル10mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1R, 2S) -体の回収率: 79%、光学純度: 98.8%e.e.、(1R, 2S) -体/(1S, 2S) -体=99.1/0.9)。

【0185】

実施例51 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S)

) 一体 : 2. 77 mmol) を減圧下に濃縮し、鉛状油状物を得た。ここにメタノール 1. 5 mL、酢酸エチル 10 mL を加えて 5°C、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1R, 2S)-1-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパノール塩酸塩の回収率: 47%、光学純度: 99. 4% e. e.)、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の回収率: 47%、光学純度: 99. 4% e. e.) 一体 / (1S, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の回収率: 47%、光学純度: 99. 4% e. e.) 一体 = 99. 3 / 0. 7)。

[0186]

実施例 5 2 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例4 9に記載の(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg((1R, 2S)-1-体: 2.77mmol)を減圧下に濃縮し、鈍状油状物を得た。ここにエタノール2mL、トルエン5mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た((1R, 2S)-1-体の回収率: 42%、光学純度: 100%e.e.、(1R, 2S)-1-体/(1S, 2S)-1-体=99.8/0.2)。

[0187]

実施例 5 3 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例4 9に記載の(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg((1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩)一体: 2.77mmolを減圧下に濃縮し、鉛状油状物を得た。ここにエタノール1mL、アセトニトリル20mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た((1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩)一体の回収率: 70%、光学純度: 99.4%e.e.、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩((1S, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩)一体=99.4/0.6。

[0188]

実施例54 (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ

- 1 - プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S) - 一体 : 2.77mmol) を減圧下に濃縮し、鉛状油状物を得た。ここにメタノール1mL、塩化メチレン10mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1R, 2S) - 一体の回収率 : 84%、光学純度 : 99.4%e.e.、(1R, 2S) - 一体 / (1S, 2S) - 一体 = 99.5 / 0.5)。

【0189】

実施例55 (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ

- 1 - プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S) - 一体 : 2.77mmol) を減圧下に濃縮し、鉛状油状物を得た。ここにエタノール1.5mL、ジイソプロピルエーテル5mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1R, 2S) - 一体の回収率 : 44%、光学純度 : 99.4%e.e.、(1R, 2S) - 一体 / (1S, 2S) - 一体 = 99.5 / 0.5)。

【0190】

実施例56 (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ

- 1 - プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S) - 一体 : 2.77mmol) を減圧下に濃縮し、鉛状油状物を得た。ここにイソプロパノール1.5mL、酢酸エチル5mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェ

ニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1R, 2S) - 体の回収率: 46%、光学純度: 99.4% e. e.、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 99.4 / 0.6)。

【0191】

実施例57 (1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の (1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩のメタノール溶液 4468mg ((1R, 2S) - 体: 2.77mmol) を減圧下に濃縮し、鉛状油状物を得た。ここにイソプロパノール 1.5mL、塩化メチレン 5mL を加えて 5°C、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1R, 2S) - 体の回収率: 74%、光学純度: 99.0% e. e.、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 99.3 / 0.7)。

【0192】

実施例58 (1S, 2R) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール 塩酸塩の製造法

実施例15にて製造した (2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [(1R) - フェネチルエチル] アミノ - 1 - プロパノン 塩酸塩 (99.4% d.e.) 1.980g (5mmol)、10% Pd/C (50% 含水品) 500mg、エタノール 20mL、水 5mL からなる溶液を、1気圧の水素雰囲気下、40°C、20時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、淡黄色油状物 1.3281g を得た。ここに、エタノール 30mL を加えて再度濃縮した後、メタノール 1.5mL、塩化メチレン 15mL を加えて 5°C、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1S, 2R) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール 塩酸塩を白色結晶として得た (747.8mg、単離収率: 72%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度: 100.0% e. e.、(1S, 2R) - 体 / (1R, 2R) - 体 = 97.

8/2. 2であった。

【0193】

実施例59 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール メタンスルホン酸塩の製造法

実施例3にて製造した(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェネチルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩(98.4% d.e.) 911mg(2mmol)、10%Pd/C(50%含水品) 200mg、エタノール10mLからなる溶液を、1気圧の水素雰囲気下、40°C、20時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、淡黄色油状物652.4mgを得た。ここに、エタノール1mL、塩化メチレン5mLを加えて5°C、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(449.8mg、単離収率: 85%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度: 98.6% e. e.、(1R, 2S)-一体/(1S, 2S)-一体=90.4/9.6であった。

¹H-NMR(DMSO, 400MHz/ ppm) : δ 0.92(3H, d), 2.35(3H, s), 3.32(1H, m), 4.75(1H, brs), 5.85(1H, d), 6.75(2H, d), 7.14(2H, d), 7.78(3H, brs), 9.38(1H, s)

【0194】

【発明の効果】

本発明によれば、医薬中間体として有用な光学活性β-アミノアルコールを、安価で入手容易な出発原料から、簡便且つ実用的な方法で製造、提供することが出来る。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬中間体として有用な光学活性 β -アミノアルコールを、安価且つ入手容易な出発原料から簡便に製造できる方法を提供する。

【解決手段】 入手容易な α -置換ケトンと光学活性アミンを反応させることにより、光学活性 α -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を製造し、必要に応じて酸との塩を形成させ、一方のジアステレオマーを分離することにより、光学活性 α -置換アミノケトン、又はその塩を単離し、さらに立体選択的還元を行うことにより、光学活性 β -置換アミノアルコールを製造し、さらに加水素分解することにより、光学活性 β -アミノアルコール、又はその塩を製造する。

【選択図】 なし。

特2002-170453

出願人履歴情報

識別番号 [000000941]

1. 変更年月日 1990年 8月 27日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
氏 名 鐘淵化学工業株式会社
2. 変更年月日 2003年 4月 7日
[変更理由] 名称変更
住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
氏 名 鐘淵化学工業株式会社
3. 変更年月日 2003年 4月 7日
[変更理由] 名称変更
住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
氏 名 鐘淵化学工業株式会社